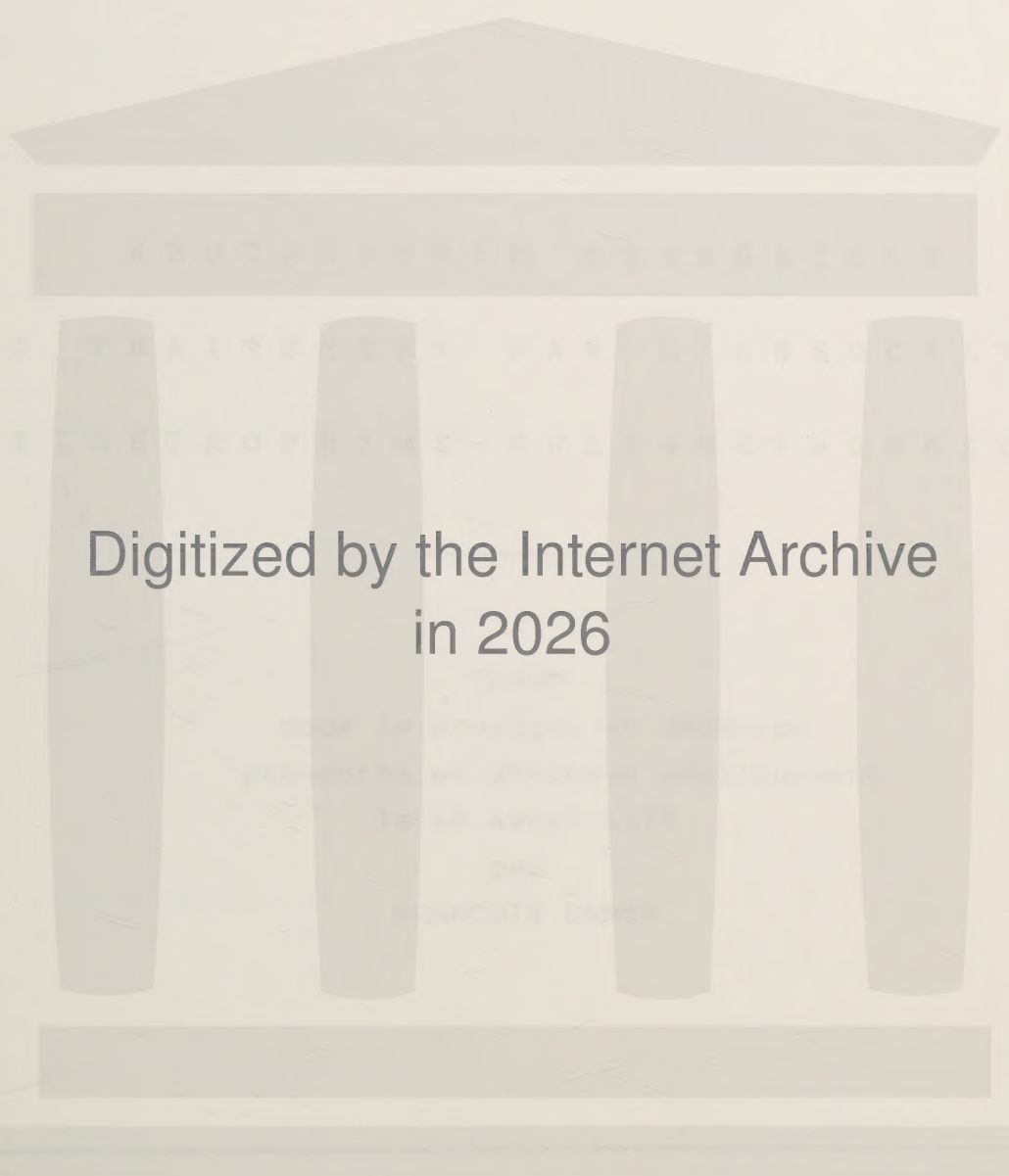


NEUTROPENIE REVERSIBLE
SOUS TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION
TRIMETHOPRIME - SULFAMETHOXAZOLE

Thèse
pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le 18 Avril 1975
par
FRANCOIS DANSE

Président du jury : Mr le Professeur Messerschmitt
Juges : Mr le Professeur Quichaud
: Mr le Professeur Delobel
: Mr le Docteur Macart

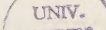


Digitized by the Internet Archive
in 2026

NEUTROPENIE REVERSIBLE
SOUS TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION
TRIMETHOPRIME - SULFAMETHOXAZOLE

Thèse
pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement
le 18 Avril 1975
par
FRANCOIS DANSE

Président du jury : Mr le Professeur Messerschmitt
Juges : Mr le Professeur Quichaud
: Mr le Professeur Delobel
: Mr le Docteur Macart



A mes parents,

en témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A ma soeur, à mes frères,

A toute ma famille

A tous mes amis.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur Messerschmitt
Professeur titulaire d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux
Chef de service.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Quichaud
Professeur titulaire de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chef de service
Chevalier de l'ordre des Palmes Académiques

Monsieur le Professeur Delobel
Maître de conférences Agrège d'Hématologie
Biologiste des Hôpitaux

Monsieur le Docteur Macart
Médecin chef de service de l'Hôpital
de Laon
Biologiste

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans ce jury
et nous vous prions de croire en notre profonde gratitude.

PLAN

I- Notre observation.

II- L'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.

- Composition du produit.
- Métabolisme de l'acide folique chez l'Homme et la bactérie.
- Mode d'action des sulfamides.
- Mode d'action du Triméthoprime.

III- Les neutropénies médicamenteuses immunoallergiques.

IV- Accidents sanguins dus aux Sulfamides.

V- Les neutropénies provoquées par l'association Triméthoprime-Sulfaméthoxazole.

- Essais cliniques du produit.
- Incidence des effets indésirables.
- Accidents graves.

VI- Discussion.

VII- Résumé.

VIII- Conclusion.

I N T R O D U C T I O N

De tout temps, le principe "Primum non nocere" fut la grande préoccupation des Médecins. La pharmacopée moderne, par la diversité chimique de ses constituants, expose à des risques d'incidents ou d'accidents très variés et nombreux. On peut dire qu'il existe une pathologie de la thérapeutique. Mais l'accident médicamenteux n'est pas du au seul remède. Il dépend aussi de l'individu, de ses éventuelles tares génétiques ou acquises.

Il n'existe, à notre avis, pas de médicaments totalement inoffensifs, sinon ils n'auraient pas d'action. Ils entraînent en même temps ou en plus du résultat thérapeutique souhaité un certain nombre d'effets plus ou moins indésirables. L'Organisation Mondiale de la Santé considère ceux-ci comme "toute réaction nuisible se produisant fortuitement aux doses utilisées chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques ou thérapeutiques". Un grand nombre d'accidents surviennent dans les limites d'une posologie correcte par le jeu d'une intolérance spontanée ou acquise.

La fréquence de tels effets varie beaucoup selon les statistiques publiées. Etant fonction de l'âge, de la constitution génétique, du sexe, du médicament prescrit et des associations médicamenteuses, de la méthode de surveillance des malades, il n'est pas étonnant que le pourcentage avancé aille de 0,5 à 27 %.

Le système hématopoïétique est particulièrement fragile et il est souvent impliqué dans les accidents dus aux médicaments. L'atteinte peut porter sur les trois lignées sanguines ou bien montrer une prépondérance pour l'une d'entre elles, avec une baisse moins importante d'une ou des deux autres. L'anémie, la leucopénie, la thrombopénie peuvent être isolées, signifiant une origine périphérique de l'atteinte. Lorsque l'origine est centrale, les trois lignées sont touchées mais la leucopénie, ou plutôt la neutropénie qui est l'élément le plus important au point de vue vital, apparaît la première étant donné la différence de durée de vie des éléments figurés du sang. La mort peut survenir par surinfection à cause de la neutropénie avant que n'apparaissent la thrombopénie et l'anémie. Il est important de pouvoir classer les accidents sanguins selon leur origine périphérique ou centrale pour en faire le diagnostic étiologique.

D'autres termes ont été utilisés pour désigner les anomalies hématologiques. L'anémie aplastique, appelée actuellement anémie aplasique, est marquée par une baisse des trois lignées sanguines avec insuffisance de production médullaire globale. La pancytopenie est une diminution de tous les éléments figurés du sang périphérique. L'agranulocytose est littéralement une absence totale de polynucléaires granuleux. En fait tous les auteurs s'accordent pour dire que l'agranulocytose est une neutropénie très sévère avec moins de 10 % de polynucléaires dans la formule sanguine.

L'historique des accidents sanguins dus aux médicaments remonte à moins d'un siècle. En 1888 Erlich (34) étudie un cas qu'il désigne du nom d'anémie aplastique. Il faut attendre 1897 pour que SANTESSON (110) suspecte le rôle du benzol comme facteur déclenchant. Quelques années plus tard, les arsenicaux sont à leur tour mis en cause dans des cas d'anémies aplastiques (38). Brown (15) en 1902 et Turck (127) en 1907 rapportant des cas d'agranulocytose, bien que le mérite de la première description complète revienne à Schultz (115) qui présenta en 1922 un cas d'agranulocytose pure d'évolution rapidement fatale. Il fallut de nouveau attendre plusieurs années avant que ces médicaments soient reconnus comme facteur étiologiques. En 1933, Kracke (74 - 75 - 76) reconnaît en même temps que Madison (84) et Squier (120) le rôle joué par l'amidopyrine dans certains cas d'agranulocytose. Depuis cette époque les descriptions de cas d'agranulocytose se multiplièrent et le nombre de médicaments responsables va en augmentant.

La fréquence des atteintes hématopoïétiques est telle qu'en 1953 a été établi aux Etats Unis "the Registry on Blood Dyscrasias" dont le but est d'informer les médecins sur la possibilité d'accidents toxiques avec des médicaments nouveaux ou des médicaments déjà utilisés depuis longtemps. En 1963, Best (9) rapporte les chiffres du "Registry on Blood Dyscrasias". Depuis 1955, il y a eu 1814 accidents médicamenteux dénombrés, avec 465 médicaments différents jugés responsables. Ces accidents se répartissent de la façon suivante : 33 % d'anémies aplasiques, 16 % de thrombopénies, 41 % de leucopénies et d'agranulocytoses, 4 % d'hypoplasies érythroïdes, 6 % d'anémies hémolytiques. Bottiger et Westerhelm (12), en Suède, étudient les accidents sanguins entre 1966 et 1970, en montrant l'incidence des causes médicamenteuses. 19,3 % d'agranulocytoses sont dues à des médicaments, alors que l'anémie aplasique médicamenteuse n'en représente que 5,3 %, la thrombopénie 5,3 % et l'anémie hémolytique 4,1 %. Le taux de mortalité de l'agranulocytose

médicamenteuse est de 30 %, venant derrière l'anémie aplasique avec 66 %. Huguley (64) en 1964 notait déjà dans une étude faite aux Etats-Unis que l'agranulocytose était l'accident médicamenteux le plus fréquent et le plus grave avec un taux de mortalité variant entre 20 et 50 %.

Ces études montrent donc la gravité de l'agranulocytose médicamenteuse. A l'occasion d'un tel accident nous essayons de faire le point sur les neutropénies induites par des médicaments. Dans une première partie nous présentons notre cas clinique, puis nous présentons le produit en cause. Après avoir fait le point sur le mécanisme actuel des neutropénies, nous étudions les accidents qui ont été décrits avec les deux composants utilisés séparément. Pour terminer nous présentons les neutropénies apparues sous traitement par le produit, essayant de donner une explication physiopathologique de ces accidents.

N O T R E O B S E R V A T I O N

Monsieur V..., âgé de 68 ans est hospitalisé en mai 1973 pour un ulcère chronique surinfecté de la région malléolaire externe de la jambe droite. Cet ulcère dure depuis plusieurs mois mais mais Monsieur V... n'a pas voulu se soigner jusqu'alors. A l'entrée l'hémogramme montre 13,1 g d'hémoglobine, 8 600 leucocytes avec 71 % de polynucléaires neutrophiles (PN) soit $6100/\text{mm}^3$ en nombre absolu, 1 % d'eosinophile, pas de basophiles, 14 % de lymphocytes et 8 % de monocytes. Monsieur V... reçoit un traitement local associé à une antibiothérapie par voie générale, à raison de quatre comprimés de l'association Triméthoprim-sulfaméthoxazole (TMP - SMX) pendant vingt deux jours. Il sort un mois plus tard sans qu'un contrôle de l'hémogramme ait été pratiqué. Il n'y a à noter durant cette hospitalisation aucun accident particulier et le malade est resté apyrétique.

Monsieur V... est hospitalisé un an plus tard, le 15 mai 1974 dans le service de Médecine pour une nécrose du gros orteil du pied droit avec mal perforant plantaire.

L'hémogramme fait à l'entrée donne les résultats suivants :
hémoglobine 12,7 g/100 ml , leucocytes $14\ 000/\text{mm}^3$ dont
82 % de PN, soit $11\ 500/\text{mm}^3$, 3 % d'eosinophiles, pas de
basophiles, 7 % de lymphocytes et 8 % de monocytes.
La température est à 38,5 °. Monsieur V... reçoit alors
160 mg de gentalline par jour. Il est transféré dans le
service de chirurgie pour amputation de jambe, devant
l'extension de la nécrose par artérite oblitérante.
L'intervention est partiquée le 18 mai 1974 malgré deux
arrêts cardiaques sur table. En post opératoire la gentalline
est continuée, associée à 10 millions d'unités de
penicilline par jour. L'apyrexie est obtenue le 22 mai. Un
nouvel hémogramme montre le 31 mai une hémoglobine à 9,7 g/100
 $15\ 300$ leucocytes dont 90 % de PN, soit $13\ 800/\text{mm}^3$, 6 % de
lymphocytes et 4 % de monocytes. L'antibiothérapie est
continuée jusqu'au 6 juin, date à laquelle elle est
remplacée par quatre comprimés de TMP - SMX.

Le 10 juin le malade est transféré dans le service
de convalescence. Il est alors apyrétique. Le traitement est
arrêté le 17 juin. Cinq jours après, le 22 juin, se produit
une poussée thermique isolée, à 38 °C. Le 25 juin Monsieur
V... est brutalement hyperpyrétique, à 38,9 °C le matin,
puis 39 °C à midi. Des hémocultures sont pratiquées en
même temps qu'un hémogramme. Elles resteront stériles.
L'hémogramme révèle une neutropénie très sévère : $1\ 900$
leucocytes dont 3 % de PN, soit $57/\text{mm}^3$, 55 % de lymphocytes
et 42 % de monocytes.

Monsieur V... est alors réhospitalisé en médecine,
isolé et mis sous antibiothérapie à raison de 5 millions
d'unités de penicilline par jour, à l'exclusion de tout
autre traitement. Le lendemain, le malade reste hyper-
thermique à 38 °C. On assiste à une repopulation en cel-
lules blanches avec $4\ 800$ leucocytes, dont 55 % de PN, soit
 $2\ 640/\text{mm}^3$, 25 % de lymphocytes, 14 % de monocytes, 4 %

de myélocytes neutrophiles, 2 % de métamyélocytes neutrophiles. Les plaquettes sont à 183 000/mm³, l'hémoglobine à 9,9 g/100 ml et les réticulocytes à 123 000/mm³.

Le médullogramme pratiqué le même jour montre un aspect dit "de blocage promyélocytaire". La formule en est :

Myéloblastes : 4	Pronormoblastes : 0
Promyélocytes : 41	Normoblastes basophiles : 3
Myélocytes neutrophiles : 29	polychromatiques : 2
eosinophiles : 0	acidophiles : 1
Métamyélocytes neutrophiles : 2	Plasmocytes : 3
eosinophiles : 0	Lymphocytes : 12
basophiles : 0	Monocytes : 0
Polynucléaires neutrophiles : 3	Cellules réticulaires
eosinophiles : 0	âgées : 0
basophiles : 0	jeunes : 0
	Hémocytoblastes : 0

Il faut remarquer en plus la quasi absence de normoblastes.

Le lendemain, 27 juin, la température revient à la normale. Le 29 juin, la granulopoïèse apparaît satisfaisante : 11 700 leucocytes dont 78 % de PN, soit 9 100/mm³, 15 % de lymphocytes, 7 % de monocytes, l'hémoglobine est à 10,3 g/100 ml. Un nouveau médullogramme ce même jour, montre une moelle d'une grande richesse avec hyperplasie granuleuse considérable. La formule en est :

Myéloblastes : 1	Pronormoblastes : 0
Promyélocytes : 3	Normoblastes basophiles : 1
Myélocytes neutrophiles : 23	polychromatophiles : 2
eosinophiles : 0	acidophiles : 1

Métamyélocytes neutrophiles	: 8	Plasmocytes	: 1
eosinophiles	: 0	Lymphocytes	: 8
basophiles	: 0	Monocytes	: 0
Polynucléaires neutrophiles	: 50	Cellules réticulaires	
eosinophiles	: 0	agées	: 0
basophiles	: 0	jeunes	: 0
		Hémocytoblastes	: 0

Il existe toujours une pauvreté en contingent d'érythroblastes

En comparant ces deux médullogrammes faits à quatre jours d'intervalle, la modification de la formule est évidente. L'aspect dit "de blocage de maturation" de la première moelle est, comme nous le verrons plus loin, un aspect de régénération à partir des cellules souches. Cette régénération de la lignée granuleuse s'est poursuivie activement pendant les quatre jours pour arriver à une moelle très riche avec une maturation normale. De plus, la pauvreté des érythroblastes doit faire craindre une anémie dans les semaines qui suivent.

L'évolution se fera ensuite sans complication dans le service de Médecine. Le 8 juillet les leucocytes sont au nombre de $9\ 100/\text{mm}^3$ avec 71 % de PN, soit $5\ 700/\text{mm}^3$, 17 % de lymphocytes et 12 % de monocytes. L'hémoglobine est à 10,1 g/100 ml, les réticulocytes à $132\ 000/\text{mm}^3$, les plaquettes à $330\ 000/\text{mm}^3$. Un test de transformation lymphoblastique été obligeamment pratiqué par le laboratoire d'immunohématologie du Centre Régional de transfusion sanguine de Lille le 9 juillet, date favorable pour l'interprétation du test. Le résultat a été fortement positif. Le pourcentage des cellules transformées a été :

- en l'absence de stimulation = 8 %
- en présence de phytohémagglutinine = 83 %
- en présence de SMX - TMP = 84 %
- en présence de sulfaméthoxazole seul = 36 %
- en présence du triméthoprime seul = 23 %

Ce résultat prouve qu'il existe un phénomène immuno-allergique du à l'association des deux composants du produit.

Monsieur V... ayant récupéré de son accident neutropénique est à nouveau transféré dans le service de convalescence. Un hémogramme pratiqué le 23 juillet montre des leucocytes à $9800/\text{mm}^3$ avec 70 % de PN, soit $6\,800/\text{mm}^3$, 5 % d'eosinophiles, 2 % de basophiles, 17 % de lymphocytes et 6 % de monocytes, l'hémoglobine est à 10,7 g/100 ml, les réticulocytes à $166\,000/\text{mm}^3$. Malheureusement Monsieur V... devait y décéder brutalement le 15 aout d'une déchéance myocardique sans que l'on puisse pratiquer une vérification anatomique. Il est à noter que l'anémie n'est pas encore apparue un mois après l'accident, le chiffre d'hémoglobine de 10,7 g/100 ml s'expliquant par l'amputation de la jambe.

Monsieur V... a donc présenté une neutropénie très sévère avec comme signe d'appel une montée thermique qui fut sans doute due à une septicémie que nous n'avons pas pu mettre en évidence. La recherche d'un facteur étiologique à cette agranulocytose a été grandement facilité par le fait que l'accident s'est produit en milieu hospitalier et au faible nombre de médicaments administrés.

Monsieur V... a reçu une année avant son accident du SMX-TMP pendant 22 jours à la dose de 4 comprimés par

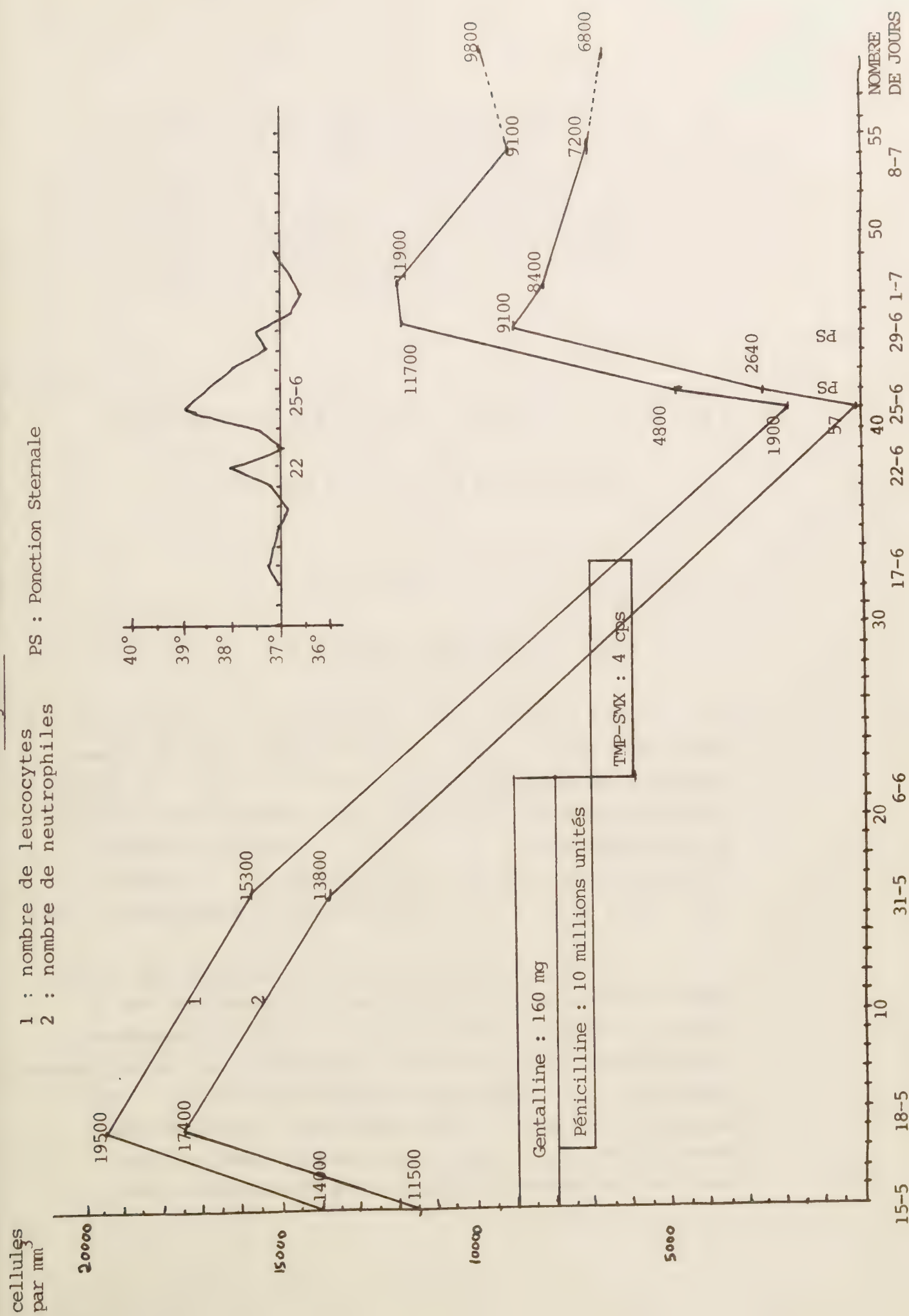
jour, traitement qu'il a supporté sans incident. Lors de sa deuxième hospitalisation Monsieur V... reçut tout d'abord de la gentalline, puis de la penicilline, pendant vingt deux jours, sans anomalie particulière. C'est alors que le relai a été pris par le SMX - TMP donné pendant 11 jours à la dose de quatre comprimés. L'accident d'agranulocytose survint neuf jours après l'arrêt du traitement et fut d'une durée très courte. De plus il faut noter que Monsieur V... ne reçut jamais de transfusion sanguine.

Ces faits laissent à penser que le TMP - SMX peut être responsable de l'accident et la preuve en a été apportée par la positivité du test de transformation lymphoblastique.

Nous pensons que la discrétion des signes cliniques la latence de survenue de l'accident, la réparation rapide sont dues au fait que le traitement par le produit a été arrêté tôt, au 11ème jour, avant même l'apparition des signes cliniques. Cependant le processus de destruction cellulaire était en marche et la neutropénie s'est extériorisée à l'occasion d'une infection intercurrente, tandis que la régénération de la lignée cellulaire avait déjà lieu au niveau médullaire.

La figure 1 donne un résumé de l'histoire de cet accident

Figure I : Résumé de l'observation



L ' A S S O C I A T I O N T R I M E T H O P R I M E
S U L F A M E T H O X A Z O L E

I - COMPOSITION DU PRODUIT

La combinaison trimethopprime - sulfamethoxazole (TMP - SMX) est un agent antibactérien formé de l'association d'un sulfamide et d'un antifolinique. Le sulfamide incorporé dans le produit est un sulfamide semi-retard, le sulfaméthoxazole (3 - sulfa, 5 - méthylisoxazole) ; l'antifolinique est le triméthopprime (2,4 - diamino - 5 - (3' , 4' , 5' - trimethoxybenzyl) pyrimidine) (TMP)

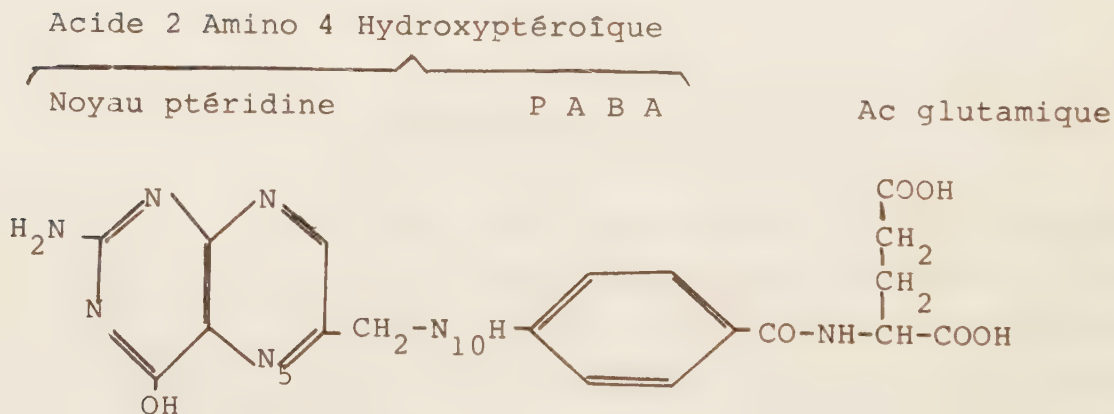
L'idée d'utiliser les antagonistes des folates dans le traitement d'infections chroniques est due à Girdwood (47) et à Collier (22) en 1954 qui suggèrent l'association de 2-4 diamino ptéridines avec un sulfamide. Cependant, ce n'est qu'en 1962 que Roth et Coll (106) pensent à utiliser le TMP comme agent antibactérien. Schneider et Coll (114) l'utilisèrent seul en 1965 pour le traitement d'infections à Proteus avec des

résultats jugés satisfaisants. Drew et Coll (32) en 1967, Darrel et Coll (23) en 1968 confirment les études précédentes. L'effet bactéricide de l'Association d'un sulfamide et d'un antifolinique est du à un double blocage enzymatique inhibant le métabolisme de l'acide folique chez les bactéries.

II - METABOLISME DE L'ACIDE FOLIQUE CHEZ L'HOMME ET CHEZ LA BACTERIE

Afin de mieux comprendre le mécanisme intime de l'action du produit nous allons étudier le métabolisme de l'acide folique en nous inspirant de Benzard (6), Brown (13, 14) et Zittoun (137). (figure 2)

L'acide folique est constitué par la condensation de l'acide 2 amino - 4 hydroxyptéroïque, formé d'un noyau ptéridine et de l'acide para amino benzoïque, (P A B A) avec l'acide glutamique.



L'acide folique ou acide ptéroylglutamique est une vitamine nécessaire aux mammifères et à l'homme en particulier qui sont incapables de le synthétiser si ce n'est en quantité minime par l'action des bactéries intestinales.

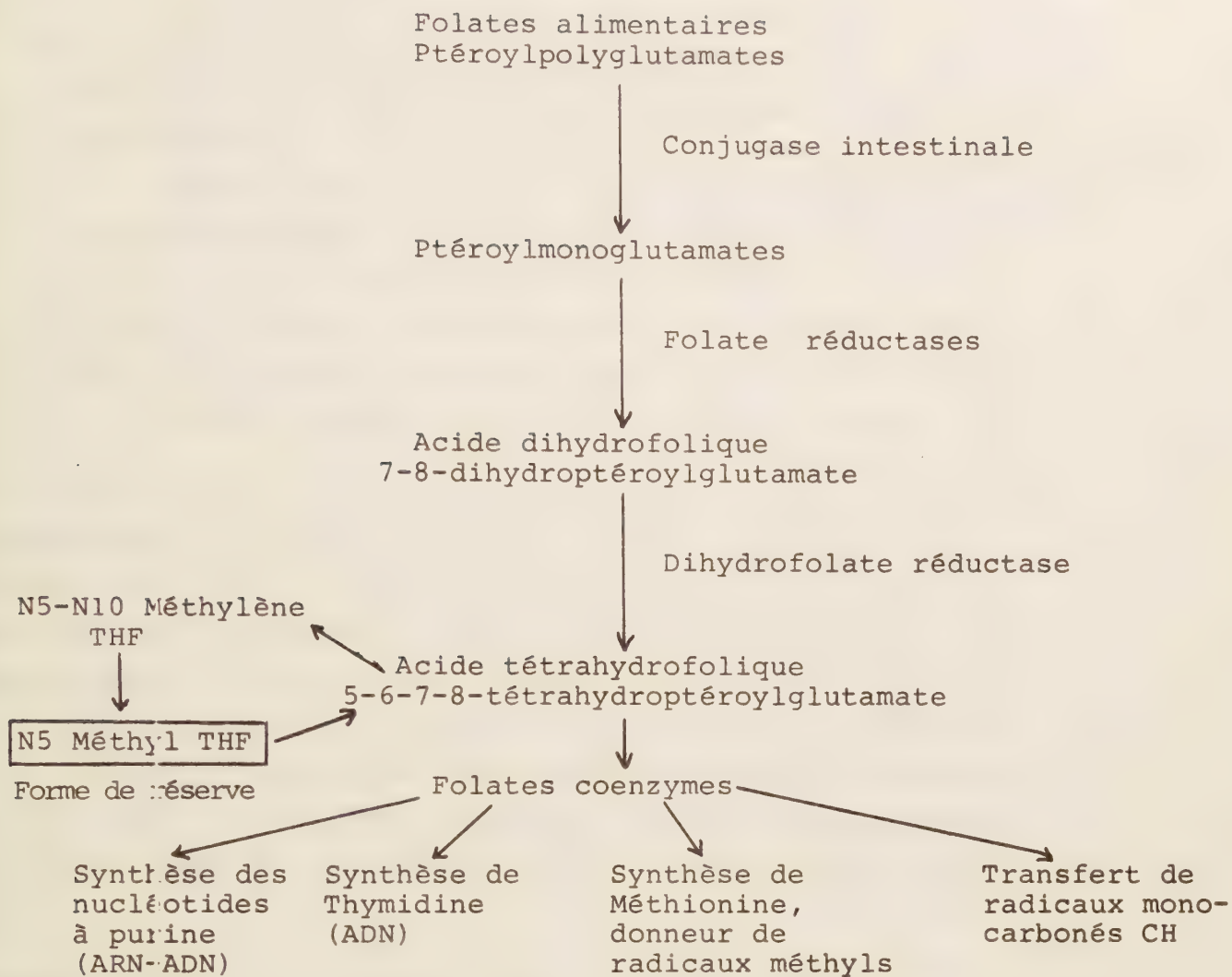


Figure 2 : Métabolisme des folates chez l'Homme.

La source de l'acide folique chez l'homme est alimentaire. Les folates de l'alimentation sont sous forme réduite et polyglutamique. Ils sont transformés en monoglutamate par des conjugases intestinales. L'absorption se fait de façon active dans le jéjunum initial. Les besoins journaliers sont de 50 à 100 x 10⁻⁶ g, justes couverts par l'alimentation. En cas de malnutrition, ou de cuisson trop longue des aliments qui détruit les folates, il peut y avoir une carence d'apport.

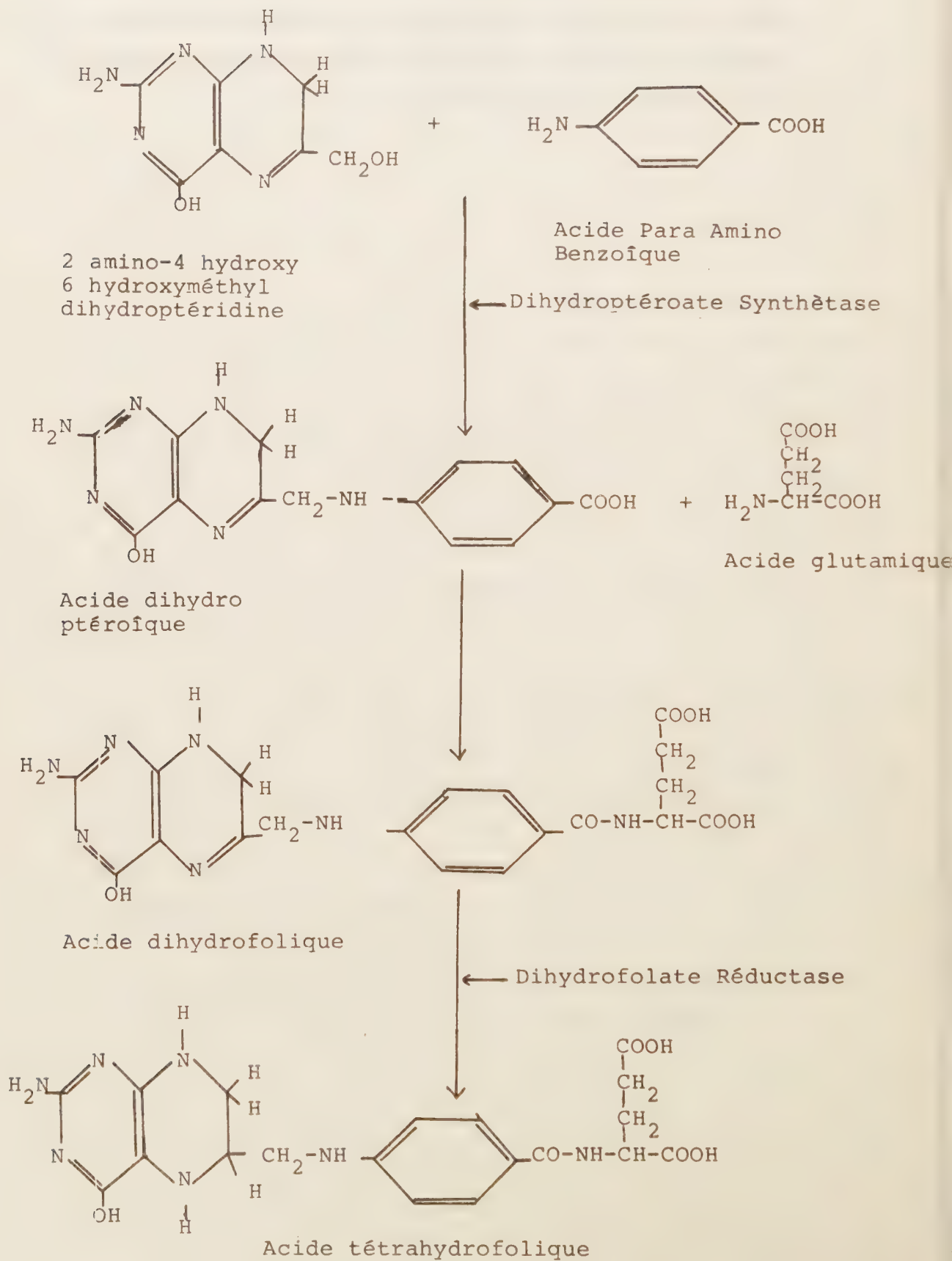
Une fois absorbés les folates se répartissent dans l'organisme, où ils sont transformés en forme réduite par des réductases. Le rein et surtout le foie sont des lieux de stockage important sous forme de N5 Méthyl tétrahydrofolate. Mais les réserves sont faibles, permettant de couvrir une dizaine de jours seulement. Les folates circulent dans le sang en partie liés à des protéines, sous forme de monoglutamates oxydés et réduits, surtout N5 - CH3 - tétrahydrofolates, et de diglutamates, et en partie sous forme libre.

La forme active des folates est le tétrahydrofolate, (THF) forme hydrogénée instable. Il est la plaque tournant donnant naissance à de nombreux coenzyme folates qui jouent un rôle spécifiques suivant le groupe chimique substitué en position 5 ou 10 ou les deux, dans la formation de l'ADN et de l'ARN et pour le transfert de radicaux monocarbonés et de méthyl.

Les excès de folates sont excrétés par voie urinaire sous forme de ptéroyl monoglutamates.

Au contraire de l'homme, certaines bactéries ne peuvent pas utiliser les folates présents dans le plasma. Elles doivent synthétiser l'acide folique à partir de ces constituants, à l'aide d'un système enzymatique particulier : le 2 amino 4 oxo 6 hydroxyméthyl ptéridine se combine à l'acide Para Amino Benzoïque sous l'action d'une dihydroptéroate synthétase pour former l'acide 2 amino 4 hydroxy ptéroïque qui donnera ensuite naissance à l'acide dihydrofolique par adjonction d'acide glutamique. (fig 3)

Figure 3 : Métabolisme de l'acide folique chez la bactérie



III - MODE D'ACTION DES SULFAMIDES

Le mécanisme de l'effet antibactérien des sulfamides a été étudié par Woods (135) et Fildes (39) en 1940. Selon eux, les sulfamides interfèrent de façon compétitive avec les systèmes enzymatiques de certaines bactéries. En particulier, ils empêchent la formation de l'acide 2 amino 4 hydroxyptéroïque à partir de la ptéridine et de l'acide para-amino-benzoïque, en entrant en compétition avec celui-ci. Ils aboutissent à la formation d'un analogue du dihydroptéroate, en utilisant la dihydroptéroate synthétase. Donc l'inhibition de la croissance bactérienne peut résulter d'une diminution de l'efficacité de la dihydroptéroate synthétase ou d'une diminution des ptéridines disponibles par consommation par le sulfamide pour aboutir à la formation d'un métabolite inactif. Le terme final est la diminution de l'acide folique disponible pour la bactérie, indispensable à sa croissance. (Fig 4).

Brown (13) en 1962 suggère que les métabolites inactifs formés par la réaction précédente peuvent exercer un effet inhibiteur sur l'utilisation de l'acide para-aminobenzoïque comme substrat, gênant la formation de dihydrofolate à partir du dihydroptéroate et du glutamate.

Les bactéries qui peuvent utiliser l'acide folique présent dans le plasma ne sont pas concernées par ce mécanisme. Par contre celles qui doivent le synthétiser voient leur croissance inhibée. Bien que la synthèse de l'acide folique soit bloquée immédiatement l'effet des sulfamides sur la croissance ne se manifeste, qu'après un certain nombre de divisions cellulaires. Pendant ce laps de temps, d'environ cinq divisions, les bactéries utilisent leurs réserves d'acide folique. L'action des sulfamides ne sera donc efficace qu'après épuisement des réserves.

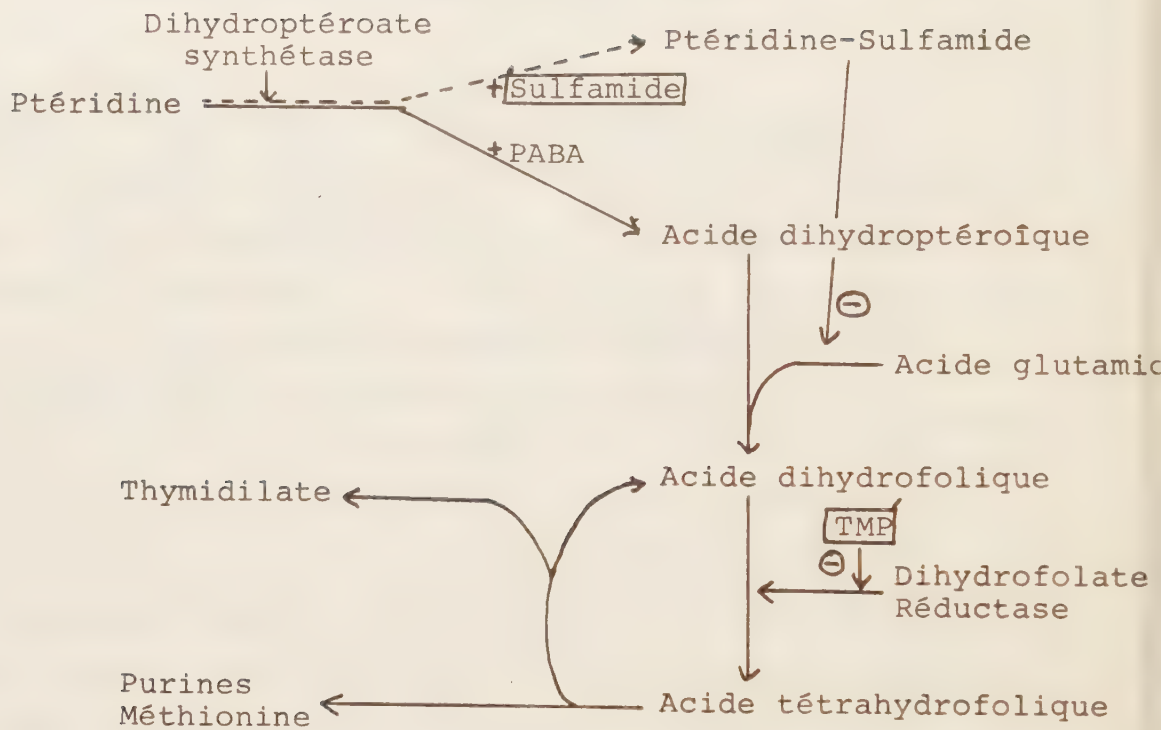


Figure 4 : Métabolisme de l'acide tétrahydrofolique et site d'action du SMX et du TMP.

L'acide folique étant un métabolite essentiel pour la croissance cellulaire, la question s'est posée de savoir comment les sulfamides peuvent agir de façon sélective sur les bactéries et non sur les cellules de l'hôte. En fait les cellules des mammifères ont la capacité d'utiliser l'acide folique apporté par l'alimentation et n'ont pas à le synthétiser alors que les bactéries dont la croissance est inhibée sont incapable d'utiliser les folates exogènes (Frenkel et Hitchings (41), Hitchings et Burchall (62)). Les sulfamides agissant avant la formation de l'acide folique, seront donc inactifs sur les cellules des mammifères.

VI - ^x MODE D'ACTION DU TMP

L'action du TMP se situe à un niveau différent du métabolisme des folates. Hitchings et Burchall (62) ont montré en 1965 la grande affinité qu'on les 2,4 - diamino ptéridines pour la dihydrofolate réductase. A la différence des sulfamides, l'action du TMP est immédiate. Il bloque la chaîne de synthèse des folates après le corps qui est la forme de réserve des cellules, c'est à dire l'acide dihydrofolique. Le triméthoprim inhibe donc la formation d'acide tétrahydrofolique de façon rapide.

Le problème de savoir pourquoi le triméthoprim agit sur les bactéries et non sur les cellules de l'hôte s'est posé, comme pour les sulfamides. Burchall (16, 17, 18) et Hitchings (60) pour cela, ont étudié trois inhibiteurs de la dihydrofolate réductase isolée de bactéries et de mammifères (Tableau I) L'améthoptérine montre un manque de sélectivité total. Ce produit est un puissant inhibiteur de toutes les réductases étudiées. Au contraire le TMP est remarquable par sa grande affinité pour les enzymes bactériens, alors qu'il est très peu efficace sur les réductases des mammifères. Un autre corps, le 1 - (p-butylphényl) - 1 , 2 - di-hydro - 2 ,2 diméthyl - 4 , 6 diamino - 5 - triazine, est un puissant inhibiteur des réductases des mammifères mais a très peu d'affinité pour les réductases des bactéries. Ceci montre qu'il existe une grande hétérogénéité entre les réductases des différentes espèces. Seydell (117) pense que le TMP a un autre mécanisme d'action, en dehors du métabolisme des folates, sans pouvoir le préciser. Il se fonde pour cela sur des expériences pratiquées avec des antagonistes du TMP, estimant qu'il est difficile d'admettre que cet antagoniste ne soit pas aussi un antagoniste des sulfamides si son mécanisme d'action est uniquement une inhibition de la dihydrofolate réductase.

Tableau I

Comparaison de l'activité inhibitrice de différents antifoliques sur les bactéries et les mammifères. (Burchall)

Source de l'enzyme	Concentration inhibitrice ^x du composé n°		
	1	2	3
Eschérichia Coli	0,6	0,5	65000
Staphylococcus Auréus	0,1	1,5	50000
Protéus Vulgaris	0,5	0,5	10000
Foie humain	0,2	30000	55
Foie de rat	0,2	26000	14

x : concentration du produit ($\times 10^{-8}$ M) nécessaire pour réduire l'activité de l'enzyme à 50% de la valeur-test sans produit, en présence de 5×10^{-5} M de dihydrofolate.

1 : Améthoptérine

2 : Triméthoprim

3 : 1-(p-butylphényl)-1,2-dihydro-2,2-diméthyl-4,6-diamino-5-triazine.

Nous avons donc vu que les deux termes de l'association TMP - SMX agissent sur la même chaîne métabolique, La synthèse des folates, à deux niveaux différents. Il semble que l'action synergique de la combinaison vienne de la capacité du TMP d'inhiber la croissance de la bactérie par deux mécanismes. Si le TMP est utilisé seul à faible concentration, un seul mécanisme entre en jeu ; mais à concentration plus forte ou en présence de SMX les deux mécanismes sont stimulés. La bactérie pouvant s'adapter rapidement à un des mécanismes, mais non à l'autre, l'avantage de l'association d'un sulfamide au TMP permet de mettre en jeu son deuxième mécanisme sans avoir à augmenter les doses.

En conclusion on peut dire que l'utilisation d'un sulfamide seul inhibe la production de dihydrofolate . Mais l'existence d'un pool de réserve permettra la multiplication cellulaire pendant plusieurs générations à un taux progressivement décroissant. Le triméthoprim empêchant la formation de tétrahydrofolate a une action bactéricide. Il permet de maintenir les folates cellulaires au stade dihydro non fonctionnel. Mais son efficacité est diminuée par l'accumulation de dihydrofolates. Pour cela, l'association d'un sulfamide empêche la formation de nouvelles molécules de dihydrofolates et potentialise l'effet antibactérien. Le terme final est une diminution de la synthèse d'acide tétrahydrofolique par la bactérie. Une diminution de la synthèse des purines, de la thymidine et d'acides aminés indispensable à la multiplication cellulaire en résulte.

LES NEUTROPENIES
MEDICAMENTEUSES
IMMUNOALLERGIQUES

Les accidents médicamenteux portant sur la lignée sanguine sont de deux sortes. Certains sont dus à des drogues dont la cytotoxicité est connue et la cytopénie est un effet attendu. Nous n'envisagerons pas ces accidents qui ne concernent pas le sujet que nous abordons. Nous allons étudier les neutropénies qui surviennent de façon inopinées chez un sujet traité par un médicament apparemment anodin.

Nous avons vu que 20 % environ des agranulocytoses sont dues à des médicaments (12) et qu'elles représentent 40 % des accidents sanguins thérapeutiques (9). Malgré le grand nombre de cas, il est curieux de constater que le mécanisme de déclenchement de l'accident est mal connu. Cela tient en fait que l'on ne sait pas reproduire la neutropénie chez l'animal et que l'on hésite à juste titre à induire volontairement une nouvelle aplasie

granuleuse chez un sujet qui a déjà été victime d'un accident iatrogène de ce type, connaissant le risque mortel que cela comporte. De plus, les méthodes isotopiques d'étude de la lignée granuleuse sont récentes et n'on pas encore pu aboutir à un résultat (108, 123).

Dans ce genre d'accident un mécanisme immuno-allergique est fortement suspecté. Avec Pisciotta (103 bis) et Lecomte (81) nous distinguerons deux types de réactions. Le premier consiste en une chute brutale des polynucléaires, soit immédiatement après la pénétration parentérale du médicament, soit après un bref délai nécessaire à la formation des métabolites actifs, chez un sujet qui a été antérieurement sensibilisé par la prise du produit. C'est un accident de réinjection qui rappelle le choc anaphylactique.

La deuxième variété est caractérisée par l'apparition de la neutropénie plusieurs jours après le début du traitement. Cet accident survient ainsi au cours même d'une cure continue chez un individu qui a bien toléré le premier jour le produit médicamenteux allergisant. Ce type d'accident peut apparaître même lors d'une première cure et s'apparente aux réactions de type maladie sérique avec immuns complexes. Dans ce cas l'administration du médicament se poursuit alors que la formation des anticorps humoraux correspondants vient d'être déclenché par le ganglion lymphatique. les deux termes principaux de la réaction immunitaire, l'antigène et l'anticorps, sont alors présents dans le sang. Ils peuvent s'unir et les lésions subséquentes apparaissent après la mise en train de la cure, la latence atteignant plusieurs jours. Elle s'explique non seulement par la formation des antigènes mais aussi et surtout par la synthèse des anticorps.

Viala et Coll (130) ont étudié l'évolution des neutropénies aiguës qui leur est apparu cyclique. Le début est immédiat, brutal, puis la guérison survient dans des délais variables, mais toujours avant le douzième jour, parfois suivie d'une poussée d'hyperleucocytose réactionnelle. Ces faits s'expliquent en faisant appel aux connaissances concernant la cinétique des granulocytes et la physiologie des cellules souches (Fig 5)

L'existence de ces cellules souches, pressentie depuis longtemps par les cytologistes, n'a été démontrée que depuis les expériences de Till et Mac Culloch (123)

En cas de leucopénie, sous l'influence d'un stimulus de nature encore mal connue, mais dépendant probablement du taux des polynucléaires circulants, la cellule-souche s'engage dans la voie de la différenciation qui conduit au passage dans le sang du polynucléaire adulte dans des délais à peu près constants, de l'ordre de douze jours, et après un nombre à peu près fixe de mitoses, probablement quatre, survenant dans les cinq ou six jours suivant la différenciation. Les éléments granuleux ne sont pas livrés au sang périphérique immédiatement après la dernière mitose, mais seulement après six jours de maturation : stade de maturation sans multiplication cellulaire. Un facteur spécial le "leukocytose Inducing factor" peut favoriser la libération du polynucléaire médullaire et réduire ainsi la durée de ce stade jusqu'à un minimum de quarante huit heures. Dans le sang, les polynucléaires n'ont plus qu'une vie brève de dix ou vingt six heures en moyenne selon les auteurs.

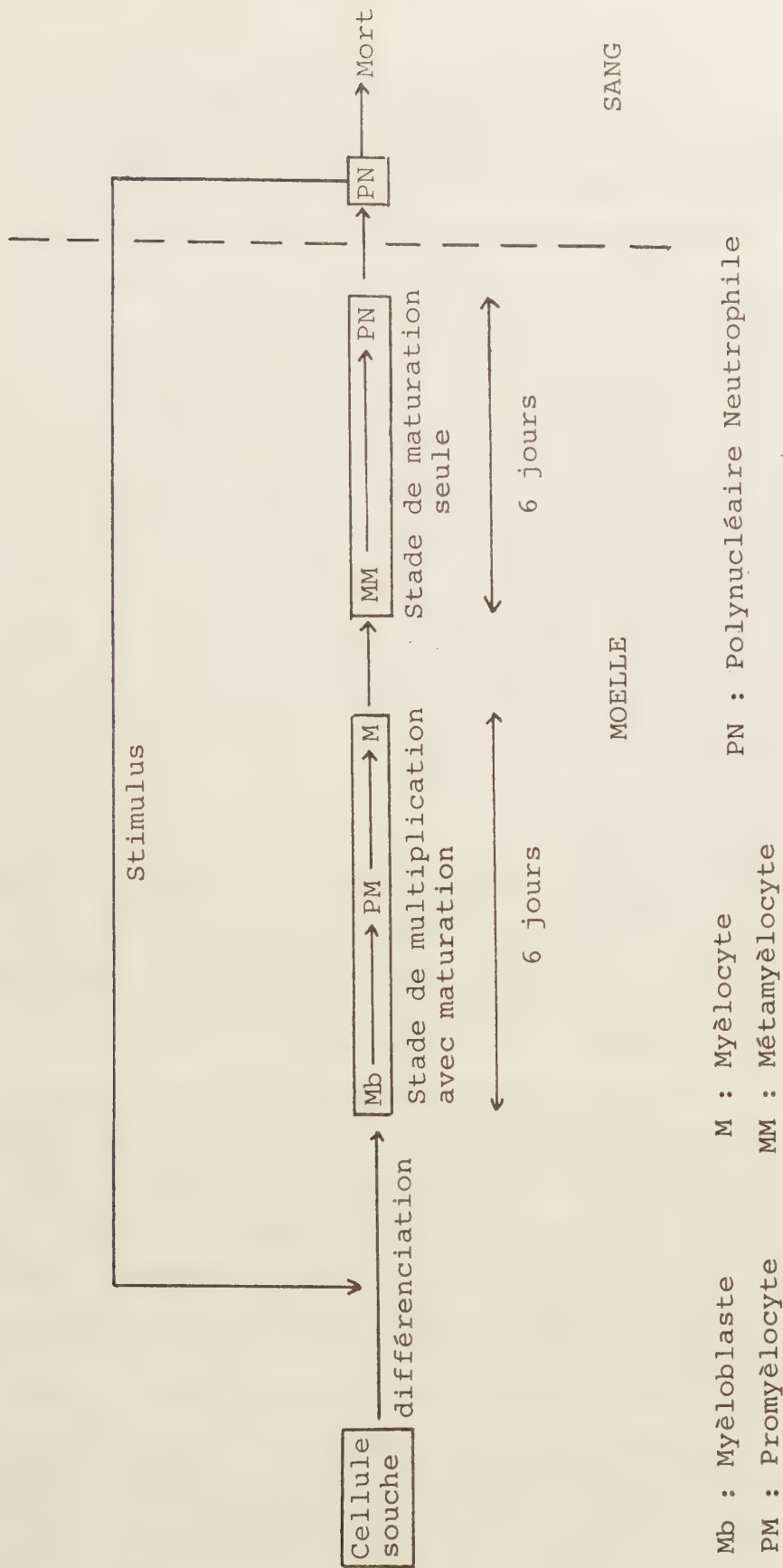


Figure 5 : SCHEMA DE LA GRANULOPŒIESE (d'après Viala)

Ces considérations expliquent le déroulement chronologique des neutropénies médicamenteuses. Il se produit une destruction des polynucléaires circulants mais aussi des polynucléaires médullaires et des éléments plus jeunes, myélocytes et même promyélocytes et myéloblastes. La réparation ne peut se faire qu'à partir des cellules-souches qui sont, au moins en partie, respectées et la moelle se repeuple à partir d'elles. Le délai séparant la différenciation d'une cellule-souche de l'apparition dans le sang périphérique des polynucléaires est normalement de douze jours ; ce simple fait rend compte du caractère cyclique de la neutropénie et de sa guérison au douzième jour et même souvent plus tôt du fait d'une libération plus précoce des éléments granuleux de la moelle au sang périphérique. L'existence ultérieure d'une hyperleucocytose transitoire s'explique facilement car le stimulus qui entraîne la différenciation des cellules-souches n'est freiné qu'au moment où le sang périphérique est repeuplé en polynucléaires. Si l'hyperleucocytose est franche, le freinage est excessif et une hypoplasie de brève durée peut même s'observer vingt jours plus tard.

Les images médullaires ont été souvent interprétées comme un arrêt de la maturation, la différenciation des cellules de la moelle étant considérée comme bloquée à un stade quelconque du développement. Cette interprétation des faits qui semblait satisfaisante pour l'esprit s'est révélée fausse aux vues des nouvelles explorations médullaires.

Moeschlin (92, 95, 96), en 1954, considérait déjà que l'aspect d'arrêt de maturation était dû à la destruction exagérée des leucocytes du sang, provoquant

une sortie des granulocytes matures et une relance de la moelle à partir des cellules-souches. Il affirme que les altérations de la moelle sont la conséquence et non la cause de la neutropénie.

Plus récemment Duhamel et Coll (33) ont étudiés l'évolution des images médullaires dans trois cas d'agranulocytoses au pyramidon. Ils ont montré que non seulement les PN sanguins mais aussi les granulocytes médullaires et leurs précurseurs sont détruits. L'atteinte médullaire se fait de façon ascendante des éléments les plus vieux vers les plus jeunes. Après arrêt du toxique la réparation se fera dans l'autre sens. Ce mécanisme peut expliquer les images dites de "blocage" ou "d'arrêt de maturation", termes faux que l'on utilise cependant encore car reflétant bien l'aspect du médullogramme.

Il semble bien que ces accidents résultent d'un mécanisme immunoallergique mais les médicaments sont des substances de poids moléculaire peu élevé incapable de provoquer par elles-mêmes la synthèse d'anticorps. Les travaux de Landsteiner (79) sont fondamentaux sur ce point. Il montre que des composés chimiques simples peuvent devenir antigéniques en se liant à des protéines porteuses de l'organisme, l'ensemble formant un antigène immunologiquement compétent. Le médicament joue le rôle d'haptène. L'antigénicité d'une drogue est donc déterminée par sa possibilité de se lier aux protéines. Certaines substances ne réagissent avec elles qu'après transformation métabolique préalable. La nature du vecteur protéique sur lequel va se fixer le médicament ou l'un de ses métaboliques essentiels est mal connue. De là découlent les nombreuses théories proposées pour expliquer

les agranulocytes médicamenteuses. La figure 6 empruntée à Hartl (56) en donne un résumé.

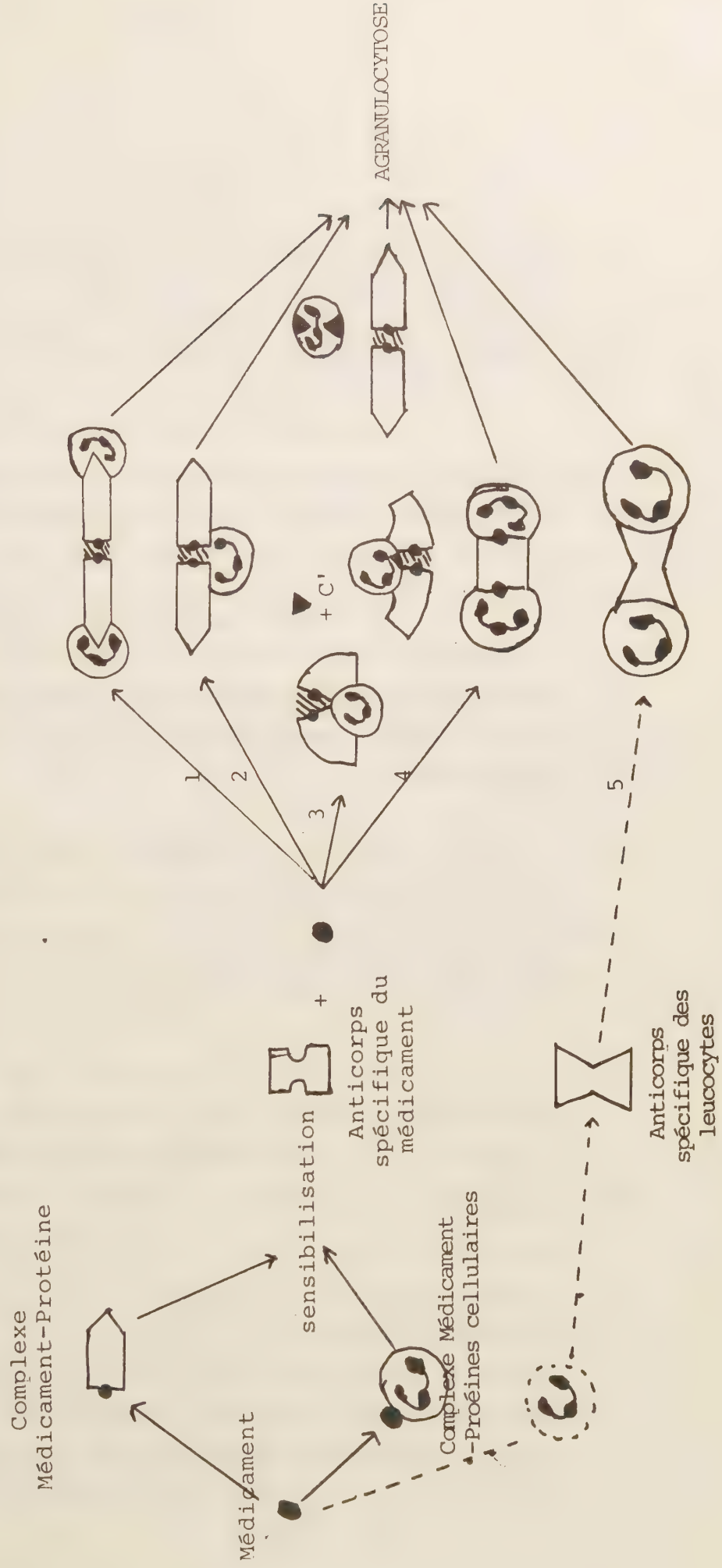
La première théorie est celle préconisée par Ackroyd (3, 25, 93) s'inspirant de ses travaux sur les thrombopénies au sédormid (1, 2). Le médicament, jouant le rôle de l'haptène, viendrait se fixer sur une molécule protidique de la surface de l'élément sanguin. Le complexe médicament - protéine-cellule est formé lors de la première prise du médicament. Il présente un pouvoir antigénique et l'organisme fabrique des anticorps contre le complexe. Lors des prises suivantes la réaction immunologique Antigène - Anticorps se produit et entraîne une agglutination puis la destruction des éléments sanguins. Pour l'auteur il y a spécificité de cellule.

La deuxième théorie est celle proposée par Moeschlin (91). Elle s'appuie sur l'observation d'une agranulocytose à la sulfapyridine. L'antigène serait formé par l'allergène (le médicament) fixé à une protéine plasmatique. Contre ce complexe s'élaborent les anticorps qui sont absorbés par les leucocytes. Lors de la prise du médicament déclenchant l'accident, le complexe allergène - protéine vient réagir avec les anticorps portés par les éléments sanguins et provoque leur agglutination.

Pour Miescher (53, 54, 55, 88, 89, 90, 118, 121) c'est l'ensemble protéine-médicament qui est antigénique et contre lequel sont dirigés les ^{anticorps} sérums. Il se forme des immuns complexes circulants, sous la forme médicament - protéine - anticorps. Ces complexes s'attachent à la surface des granulocytes, l'apport du complément provoquant la lyse des cellules. Les complexes antigène - anticorps sor

Figure 6 : Théories du mécanisme des Neutropénies immunoallergiques. (Emprunté à Hartl)

- 1- Anticorps formés contre le complexe Médicament-Cellule-Protéine : spécificité de cellule.
- 2- Anticorps formés contre le complexe Médicament-Protéine adsorbé à la surface des cellules.
- 3- Immuns-complexes : Antigène-Médicament-Anticorps adsorbés sur le granulocyte.
- 4- Autoanticorps contre les granulations du leucocyte.
- 5- Autoanticorps contre les protéines cellulaires, antigéniquement modifiées par le médicament.



donc fixés sur les cellules qui vont être détruites et éliminées. Ils vont disparaître eux-aussi rapidement du sang et ne pourront pas être mis en évidence. Ces faits donnent une explication de la difficulté de la mise au point d'une technique permettant d'affirmer une origine immunologique de ces accidents.

Un quatrième mécanisme proposé par Bock (10) consiste en la formation d'autoanticorps contre les granulations des leucocytes, produisant la destruction cellulaire.

Le cinquième mécanisme suggère la formation d'autoanticorps contre les protéines cellulaires, modifiées antigéniquement par le médicament (24). Lors de la prise du médicament il va se produire une lyse cellulaire.

Toutes ces théories reposent sur des expériences et des faits cliniques mais leur grand nombre prouve bien que le mécanisme n'est pas connu avec certitude, d'autant plus que les expériences réalisées *in vitro* n'ont pas été aussi concluantes que pour les thrombopénies.

La difficulté de mettre en évidence l'hyper-sensibilité quelque soit son mode au cours des agranulocytoses médicamenteuses oblige à avoir recours à un assez grand nombre de techniques. La découverte de leucoagglutinines *in vivo* reste une exception. Le cas privilégié de Moeschlin et Wagner (97) à propos d'une agranulocytose à l'amidopyrine reste unique. Deux sujets normaux reçoivent de l'aminopyrine seule, il ne se produit aucune réaction jusqu'à ce qu'ils reçoivent 300 ml de sang du malade sensibilisé. Il se produit alors une agranulocytose immédiate et sévère qui se répare en quelques heures. Le sang du malade contenait des leucoagglutinines.

Le meilleur test, mise à part la recherche in vivo, est la leucoagglutination in vitro. Mais le faible pourcentage de résultats positifs ne permet pas de se reposer sur ce test. Il semble que les anticorps sont rapidement éliminés du sang.

Le test de Coombs à l'antiglobuline semble assez satisfaisant (26, 52). Toutefois sa sensibilité est trop grande à cause d'adhérences non spécifiques des protéines du sérum à la surface des polynucléaires normaux adultes.

Une méthode plus complexe consistant à avoir une quantité connue d'antiglobuline a été mise au point par Moulinier (27, 99). C'est le test de consommation de l'antiglobuline. Le sérum d'un titre connu d'antiglobuline est mis en contact avec des leucocytes normaux incubés avec un mélange médicament - sérum ou avec les leucocytes d'un sujet sensibilisé au médicament. La quantité d'anticorps antiglobuline adhérent au cytoplasme des leucocytes vient des anticorps antiglobulines présents dans le sérum test de lapin, le titre d'antiglobuline s'abaissant proportionnellement à la quantité de globuline adhérent aux leucocytes. Cette méthode nécessite un grand nombre de leucocytes qu'il est impossible d'obtenir en cas de leucopénie. De plus c'est un test complexe.

Une autre technique pour mettre en évidence les anticorps a été étudiée par Tullis (26) qui note des modifications du nombre des leucocytes quand ils sont incubés avec le médicament, le sérum du patient et le complément et quand des expériences de contrôle

sont pratiquées en omettant un des éléments ou en utilisant un sérum normal. La diminution du nombre des leucocytes est due à une leucoagglutination ou une leucolyse. Tullis obtient des résultats dans un nombre important de cas. 35 % des sérums testés ont montré une diminution du nombre des leucocytes.

L'immunofluorescence n'a trouvé que peu d'applications dans la recherche des anticorps antileucocytes. Dans un cas unique Walger et Einhinder (132) ont rapporté une réaction d'hypersensibilité avec leucopénie chez une fille de quinze ans traitée par propylthiouracyl depuis cinq ans. L'incubation des leucocytes avec un sérum antiglobuline fluorescent montra une immunofluorescence. Une leucoagglutinine fut aussi démontrée dans son sérum.

Le test de dégranulation des basophiles (113) s'est révélé fidèle dans des cas d'allergies cutanée. Cependant son usage dans les neutropénies médicamenteuses n'a pas confirmé les résultats.

Malgré leurs difficultés les tests de lympho-transformation devraient dans l'avenir prendre une plus grande place dans ces études. Halpern et Coll (4, 49, 50, 78, 112) l'ont étudié avec différents médicaments et ont trouvé des résultats significatifs et fidèles dans diverses réactions allergiques. Holland et Mauer (63) ont rapporté un cas de transformation chez une fillette qui avait présenté une hypersensibilité à la diphenylhydantoïne. De même Visher (131) obtient des résultats positifs dans des anémies hémolytiques provoquées par la pénicilline. Elves et Coll (35), Gill (46) ont conclu de même qu'il s'agit d'un test dont les résultats sont significatifs. Sarkany (111) dans quarante cas

de suspicion d'allergie obtient sept tests positifs dont un à la sulfadiazine, un à la sulfadimidine et un au chlorpropamide. Il conclut que les cas négatifs ne sont pas dus à des phénomènes immunoallergiques. Maurer (86) rapporte un cas de granulopénie apparue chez un enfant de 14 mois recevant depuis un mois un traitement local à base d'amino p-toluène sulfonamide. Il note la présence de lymphoblastes et de lymphocytes atypiques dans le sang périphérique, au moment de l'accident, due à la transformation des lymphocytes in vivo. Le TTL pratiqué trois mois après in vitro est positif avec le sulfamylbenzène, métabolite du médicament, alors que le résultat est négatif avec le médicament : le test fut de même négatif chez quatre sujets sains servants de témoin et avec le sérum du malade et la pénicilline. Ce test, techniquement complexe, à l'avantage de pouvoir être fait après l'accident et semble à Malinvaud (84 bis) devoir prendre une place plus grande dans l'étude des accidents médicamenteux.

En fait, le meilleur moyen de savoir si un médicament est responsable d'un accident d'hypersensibilité est de le réadministrer. Cette expérience n'est pas réalisable chez l'homme car elle n'est pas dénuée de danger, l'accident provoqué alors pouvant être plus grave que l'accident initial et faisant courir un risque mortel aux sujets. Les injections intradermiques d'un complexe "médicament-protéine" dont les résultats sont inconstants font peser le même risque et doivent être abandonnées.

Nous voyons que, malgré la fréquence des neutropénies médicamenteuses d'origine immunoallergique, si certains points de la pathogénie sont admis, il persiste beaucoup d'inconnues. Ces faits expliquent

les nombreux travaux sur ce problème et aussi les nombreuses théories proposées, masquant notre ignorance du mécanisme exact. De même l'unanimité ne s'est pas faite sur les moyens de mettre en évidence l'allergie médicamenteuse par des tests biologiques.

Nous pensons que la possibilité d'induire un accident chez l'animal et surtout l'utilisation des techniques isotopiques d'étude de la moelle osseuse permettront des progrès appréciables.

A C C I D E N T S S A N G U I N S

D U S A U X

S U L F A M I D E S

Les sulfamides antibactériens ont été les premiers antibiotiques utilisés en thérapeutique après les travaux de DOMAGK (31) et de TREFOUEL (125). Puis ils ont été éclipsés par l'avènement des antibiotiques fungiques. Actuellement la sulfamidothérapie connaît un regain d'actualité du à la créa_tion de formes retard.

L'avantage de ces préparations réside essentiellement dans le fait que, sans perdre de leur efficacité, elles permettent de diminuer les doses tout en espaçant leur administration. De plus lors de la synthèse de nouveaux sulfamides, les substitutions qui affectent le noyau sulfamide ont abouti à la découverte des sulfamides hypoglycémiants et des diurétiques métaboliques.

Les nouveaux sulfamides sont nombreux. Ils sont tous des dérivés de substitution de la sulforamide, responsable de l'activité antibactérienne. Le radical substitué joue un rôle dans certaines propriétés pharmacodynamiques comme la fixation sur les protéines, le taux d'élimination, mais il est en principe dépourvu d'action bactériostatique.

Formule générale des Sulfamides.



Sulfonamide

Radical de
substitution

Cependant, malgré les nouvelles présentations, la sulfamidothérapie n'est pas à l'abri d'incidents et d'accidents. Nous nous attacherons à la description des accidents sanguins et en particulier des neutropénies.

Les accidents graves sont marqués par l'atteinte importante des trois lignées ou d'une d'entre elle : anémie, thrombopénie, leucopénie ou pancytopénie.

Les anémies peuvent être de cause centrale ou périphérique. Il existe deux types d'anémie de cause centrale, l'anémie érythroblastopénique et l'anémie mégaloblastique. Ces hypoplasies de la lignée rouge représentent 4 % des accidents hématologiques du rapport du " Council on Drugs " de 1962 (9) : 74 cas, dont 5 sont dus à des sul-

famides. Les anémies périphériques sont hémolytiques. Sur 106 cas, dans le même rapport, 16 ont été causés par des sulfamides. Kirtley (72) observe six cas d'anémies hémolytiques aiguës sur 7 193 cures par le carbutamide. Sur cinquante six cas d'anémies hémolytiques immunoallergiques sérologiquement démontrées, Margelli-Barge (85) rapporte quatre cas dus aux sulfamides et un au chlorpropamide.

Les thrombopénies médicamenteuses ont été très bien étudiées. Best (9) en 1962 rapporte deux cent quatre vingt treize cas de thrombopénie dont trente cinq ont été attribués aux sulfamides aussi bien antibactériens que diurétiques et hypoglycémiants, soit 12 % des cas. Margelli-Barge (85) en rapporte sept sur quatre vingt dix huit thrombopénies immunoallergiques sérologiquement démontrées.

Les anémies aplasiques sont les accidents les plus graves représentant 33 % des accidents sanguins, avec plus de 60 % de mortalité. Soixante quinze observations ont été attribuées aux sulfamides sur cinq cent quatre vingt dix huit cas (9).

L'agranulocytose, ou neutropénie sévère, nous arrêtera davantage. Ce sont les accidents sanguins médicamenteux les plus fréquents avec 40 % des cas et le taux de mortalité se situe entre 20 et 50 % : sur sept cent quarante trois cas soixante et un sont dus à des sulfamides, soit 8,2 % (9). Le sulfisoxazole vient en tête avec vingt six cas. Le tableau II donne la répartition en fonction des différents sulfamides. L'année suivante voit augmenter nettement la responsabilité de la sulfamido thérapie, avec 12 % des cas (64)

Tableau II

Sulfamides responsables de neutropënies entre 1953 et 1962
selon le "Registry on Blood Dyscrasias .

Acétazolamide	:	3 cas
Chlorpropamide	:	2 "
Salicylazosulfapyridine	:	5 "
Sulfadimethoxine	:	2 "
Sulfaméthoxypyridazine	:	12 "
Sulfisoxazole	:	26 "
Sulfonamides	:	4 "
Tolbutamide	:	7 "

Pretty (104) au Canada sur une étude de trente cas trouve trois fois des sulfamides en cause, soit 10 %. Moeschlin (94) estime que les sulfamides sont responsables de 13 % des agranulocytoses médicamenteuses alors que pour François (40), ce chiffre n'est que de 3 %. En Finlande Palva et Mustala (102) rapportent quinze accidents par sulfamides sur soixante trois agranulocytoses médicamenteuses entre 1950 et 1968, soit près de 25 % et Kantéro (70) trois sur treize chez des enfants entre 1966 et 1967. Au Chili Larrain (80) ne trouve que trois cas sur cinquante six, soit 5,3 %. En Suède, Bottiger et Westerhelm (12), sur cinq ans entre 1966 et 1970 rapportent quatre vingt quatorze agranulocytoses médicamenteuses dont seize dues à des sulfamides, soit 17 %. Margelli-Barge (85) étudiant les agranulocytoses sérologiquement démontrées trouve que la sulfamidothérapie est en cause cinq fois sur vingt quatre soit plus de 20 % des cas.

En 1954, Kutscher et Coll (77) rapportent la toxicité de différents antibiotiques et en particulier de sulfamides dans une étude portant au total sur 104 672 traitements par un antibiotique. Le tableau III donne les résultats intéressants les granulocytopénies c'est à dire neutropénies et agranulocytoses, apparues ^{avec} différents sulfamides, sans préjuger de l'étiologie.

Si les sulfamides viennent loin derrière l'amidopyrine comme facteur déclenchant d'une neutropénie médicamenteuse, ils occupent cependant une place importante dans les maladie iatrogènes puisque responsable de 3 à 25 % des neutropénies médicamenteuses selon les auteurs. Le mécanisme de ces accidents peut être immuno allergique car la liaison des sulfamides avec les protéines

Tableau III : Pourcentage des granulocytopénies sous sulfamidothérapie, d'après Kutscher.

Produit	Nombre de cas étudiés	Pourcentage de granulocytopénies
Sulfafurazole	2010	0,15
Sulfamérazine	2875	0,38
Sulfadiazine	15852	0,01
Sulfaguanidine	3955	0
Sulfanilamide	14573	0,17
Sulfapyridine	10484	0,27
Sulfathiazole	12863	0,06

sériques a été démontrée ; le complexe sulfamide-protéine est capable de se conformer à la théorie de l'antigénicité des composés chimiques simples ; des leucoagglutinines ont été trouvées dans quelques observations.

- un cas à la sulfapyridine, de Moeschlin (91)
- un cas de Johnson et Korst avec la sulfamethoxy-pyridine (68)
- un cas de Ritz et Fisher (105) et un cas d'Evans et Ford (37) avec la salicylazosulfapyridine
- un cas de Stein (122) avec le chlorpropamide
- un cas de Traissac (124) avec le carbutamide

De plus le déroulement clinique des faits est un argument supplémentaire en faveur de l'origine immuno-allergique, mais non suffisant, lorsque les leuco-agglutinines n'ont pas été mises en évidence.

Il n'est pas possible à l'heure actuelle de préciser le détail du mécanisme immunoallergique par lequel les sulfamides provoquent les accidents. Il est sûr qu'il y a une destruction des leucocytes périphériques et que la moelle montre une hypoplasie de la lignée granuleuse. Il faudrait pouvoir provoquer des neutropénies médicamenteuses chez des animaux pour y voir plus clair car l'étude chez l'homme ne peut être difficilement complète. En effet toute neutropénie aigue laisse suspecter qu'un médicament est en cause et provoque l'arrêt de toute thérapeutique, la continuation d'un traitement risquant de provoquer une aplasie complète et la mort du malade. Ce qui est certain c'est que les sulfamides peuvent provoquer des neutropénies aigues immunoallergiques, sans que l'on puisse préciser le mécanisme précis

LES NEUTROPENIES

PROVOQUEES PAR L'ASSOCIATION

TRIMETHROPRIME - SULFAMETHOXAZOLE

Comme nous l'avons vu, le TMP - SMX est un agent antiinfectieux dont l'effet bactéricide est du à un double blocage enzymatique portant sur la chaîne de synthèse des folates.

Les effets indésirables des sulfamides sont bien connus depuis quarante ans qu'ils sont utilisés en thérapeutique. Nous avons passé en revue les accidents sanguins dans lesquels les sulfamides ont été mis en cause.

Le SMX est un sulfamide retard qui est considéré comme ayant un faible taux de toxicité. Cependant les accidents décrits avec les sulfamides peuvent apparaître avec le SMX et aussi avec l'association TMP - SMX.

Le TMP est un produit plus récent. Sa toxicité a fait l'objet de peu de publications. Quand le SMX fut associé au TMP afin de renforcer son action, de nombreuses expérimentations furent entreprises chez l'animal, puis chez l'homme afin de vérifier le bien fondé de cette association et de sa faible nocivité.

Dans une première partie nous allons étudier ces expérimentations qui s'adressent à des animaux tout d'abord, puis à des volontaires ou des malades. Le protocole des expérimentations n'est pratiquement jamais le même. Le TMP est utilisé seul ou associé au SMX à des doses variables suivant les études. Puis nous rapportons les effets indésirables provoqués par la combinaison médicamenteuse, sur de grandes séries, permettant d'en connaître l'incidence. Enfin, nous faisons une revue des cas de neutropénies jugés sévères publiés dans la littérature.

Bushby et Hitchings (19) en 1968 ont étudiés l'association TMP - SMX chez des animaux. Chez la souris la dose létale 50 du TMP par voie orale est supérieure à 2 000 mg/kg ; cette dose n'est pas modifiée par le sulfamide associée. Par voie intraveineuse, elle est de 200 mg/kg. Les effets indésirables à long terme ont porté sur des anomalies de l'hématopoïèse avec baisse de l'hémoglobine, des hématies, des neutrophiles, des lymphocytes et des plaquettes. Les anomalies apparaissent chez le chien à 135 mg/kg par jour ; chez les singes, il n'y eut pas d'anomalie à la dose journalière de 100 mg/kg pendant six mois. De même, il n'y eut pas d'effet toxique chez les chiens traités par 45 mg/kg pendant trois mois, ni chez les singes à 50 mg/kg pendant six mois. Les modifications étaient mineures chez des rats traités avec 300 mg/kg pendant un mois. Des singes traités pendant six mois à la dose de 100 mg/kg de TMP et 400 mg/kg de sulfafurazole

présentèrent des neutropénies après 50 jours. Mais à la dose de 33 et de 133 mg/kg, il n'y eut pas d'anomalies. Chez des rats traités pendant six mois avec 100 mg/kg de TMP et 400 mg/kg de sulfafurazole il n'y eut pas d'anomalies mais à 300 et 1 200 mg/kg les troubles de maturation apparurent.

Udall (128) en 1969 publie une expérimentation sur des rats et des singes en utilisant des doses variables de TMP et de SMX, seuls ou associés entre eux. L'auteur signale une légère baisse de croissance pondérale des animaux avec les plus forts dosages, surtout avec le SMX utilisé seul. Au point de vue sanguin, les fortes doses de l'association provoquent une diminution du nombre des PN. Aux doses faibles et moyennes une hyperplasie médullaire est observée après un mois de traitement. Au contraire après six mois, la moelle est hypoplasique.

Le TMP fut donné à quatre singes à la dose de 300 mg/kg pendant quatorze jours. L'auteur dit que les quatre animaux présentèrent des modifications importantes de la moelle, sans préciser les anomalies. Quatre semaines après l'arrêt du traitement, la moelle présentait des signes de réparation. L'auteur conclut que le TMP provoquant une diminution des folates, est responsable des anomalies médullaires.

Dans une autre étude du même auteur le TMP est donné à la dose de 300 mg/kg à huit singes, dont quatre reçoivent en plus 2 mg/kg d'acide folinique. Le temps de survie du groupe ne recevant pas l'acide folinique est de 17,5 jours, celui du deuxième groupe de 56 jours. Les animaux non protégés du premier groupe ont une leucopénie ainsi qu'un animal du deuxième groupe qu'il fallut sacrifier au quatre vingt dixième jour, à la fin de l'expérimentation. Les trois autres animaux en étaient indemnes.

Kahn et Coll (69) ont étudié les conséquences d'un traitement par le TMP sur l'hématopoïèse, à des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique. Dix volontaires sains reçurent 1 g de trimethoprim par jour pendant quatre semaines. Il n'apparut pas de modifications significatives du nombre des leucocytes et des réticulocytes ni du taux des folates des hématies, ni du taux de vitamine B12 dans le plasma.

Un sujet présentait une baisse significative de l'hémoglobine et trois autres une baisse plus légère. Le nombre des plaquettes fut diminué deux fois et le taux sanguin des folates trois fois. Le taux d'excrétion urinaire de l'acide formiminoglutamique (Figlu) qui, comme l'ont montré Knowles et Coll. (73) et Frezal et Coll (42), est un test fidèle permettant de reconnaître les déficiences en acide folique, était augmenté dans la moitié des cas. Huit sujets avaient des métamyélocytes géants et cinq d'entre eux des mégalo blasts. Le seul changement qui apparut constant était une augmentation de la segmentation des PN. Cette anomalie, apparue sept à dix jours après le début du traitement, resta stable pendant deux ou trois semaines et disparut après l'arrêt de celui-ci. Ces modifications n'eurent pas d'effets cliniques détectables.

Whitman (133) étudie les effets de l'association TMP - SMX pendant un temps plus long, chez treize malades suivis pour infection urinaire persistante. Ils reçurent 1 g de TMP et 4 g de SMX par jour pendant six mois à plus d'un an. Dans deux cas seulement l'auteur note des anomalies hématologiques avec excrétion urinaire de Figlu. L'étude de la moelle osseuse ne fut pas faite. Au point de vue sanguin l'auteur note une fois une baisse de l'hémoglobine à 10,1 g pour 100 ml, deux leucopénies, quatre granulopénies, jamais inférieures à 2 000/mm³; deux thrombopénies, huit fois une augmentation de la

segmentation des polynucléaires, cinq fois une baisse des folates sériques et quatre fois une augmentation de l'excrétion urinaire de Figlu. Dans un cas l'administration d'acide folinique permet d'obtenir une amélioration des désordres alors que le traitement était poursuivi.

L'auteur réalise une étude en double aveugle chez cinquante deux volontaires sains avec des dosages différents de TMP et de SMX. Les sujets furent divisés en quatre groupes de treize. Le premier groupe reçoit 200 mg de TMP et 4 g de SMX, le deuxième groupe respectivement 200 mg et 2 g, le troisième groupe 200 mg de TMP seul et le quatrième groupe un placebo. Le traitement fut poursuivi pendant treize semaines. Il n'y eut qu'un accident de type allergique, cutané. Au point de vue hématologique il faut noter l'apparition de sept neutropénies dans le premier groupe, deux dans le deuxième, trois dans le troisième et deux avec le placebo. Il est dommage que l'auteur ne précise pas les différents chiffres. Une seule fois la moelle apparut mégaloblastique, les autres médullogrammes étant normaux. Il s'agissait d'un sujet prenant le placebo. Le tableau IV donne l'ensemble des résultats hématologiques.

Jenkins et Coll (66) prescrivent un traitement à la dose de 500 mg de TMP et 1 g de SMX chez dix malades pendant trois mois. Chez huit malades il y eut une baisse faible mais significative du nombre des leucocytes et des neutrophiles et du taux d'hémoglobine. Les valeurs revinrent à la normale après arrêt du traitement. Dans deux cas les PN apparurent hypersegmentés. Une fois seulement il y eut une thrombopénie. Dans sept cas le taux sanguin des folates diminue au cinquième jour. Dans un cas le taux des folates était bas avant le traitement et se maintint bas pendant

Tableau IV

Resultat des hemogramme dans l'enquête en double aveugle de Whitman.

Examens et critères	Valeur la plus haute ou la plus basse	T200 S4	T200 S2	T200	Placebo
Hématocrite 40%	36	3	0	0	2
Leucopènie 4000	3300	0	2	0	2
Leucocytose 11500	15200	0	3	3	5
Neutropènie 40%	28%	7	2	3	2
Mégaloblastose médullaire		0	0	0	1

T200 : Triméthopprime, 200 mg par jour.

S4 : Sulfisoxazole, 4 g par jour.

S2 : " 2 g par jour.

toute sa durée. Le taux sanguin des folates remonta en trois semaines sans modification de la posologie dans les autres cas. Les médullogrammes pratiqués en début et en fin de la cure étaient normaux. Un malade présenta des désordres sanguins plus sévères. Après trente quatre jours de traitement, il présenta une thrombopénie à $66\,000 / \text{mm}^3$ avec neutropénie à 2 400 et une baisse du taux sanguin des folates. Le médullogramme montrait des métamyélocytes géants avec des macroblastes. Le sujet reçut alors de l'acide folinique jusqu'à la fin des trois mois. L'efficacité de la thérapeutique n'en fut pas modifiée, les plaquettes remontèrent à un taux normal mais les PN restèrent bas. La moelle était normale à la fin de la cure. Le fait le plus frappant dans cette étude est la baisse des folates sériques durant la première semaine du traitement, suivie d'une remontée spontanée. L'explication de ce phénomène peut être donnée par une neutralisation de l'inhibition de la dihydrofolate réductase, comme les travaux de Bertino et Coll (8 bis) avec l'améth-optérine le laissent supposer.

Jenkins (67) fit une nouvelle étude sur neuf malades avec des doses différentes : 320 mg de TMP et 1 600 mg de SMX pendant des durées allant de quatre vingt quatre à six cent cinquante jours. Le taux d'hémoglobine resta toujours dans les normes, il n'y eut pas d'hypersegmentation des polynucléaires. Le taux sanguin des folates baissa dans tous les cas pendant les vingt premiers jours, avec une remontée spontanée sans modification du traitement. Dans un cas le taux des folates resta bas, chez un sujet en mauvais état général, qui mourut durant l'expérimentation. Tous les médullogrammes étaient normaux.

Navarro (100) étudie l'activité folinique et folique sous traitement par le TMP -SMX chez 29 enfants.

La durée du traitement varia entre cinq jours et trois mois. Le taux d'hémoglobine, le nombre des plaquettes restèrent toujours dans les limites de la normale. Il y eut une leucopénie à 1 200 en fin de traitement avec neutropénie à 650 chez une fillette dont l'activité folique et folinique était à la limite inférieure de la normale en début de traitement. Le pourcentage des neutrophiles diminua dans quatre observations, entre 14 et 28 %. L'activité folinique a été diminuée dans un seul cas avec réascension après arrêt du traitement.

Scragg et Rubidge (116) utilisent le TMP - SMX pour traiter des enfants atteints de fièvre typhoïde. Cent trois enfants reçoivent la combinaison et quarante du chloramphénicol. Le produit fut donné d'abord à la dose de 4 mg/kg de TMP et 20 mg/kg de SMX, puis 6 mg/kg et 30 mg/kg respectivement.

Soixante dix enfants furent bien étudiés au point de vue hématologique. Dans trente cas le nombre des PN diminua au-dessous de $2\,000/\text{mm}^3$, dont dix huit cas au dessous de 1 500, ce qui représente 43 % des cas. Avec le chloramphénicol, sur 38 cas étudiées, huit, soit 21 %, montrèrent une neutropénie à moins de $1\,000/\text{mm}^3$, dont un seul inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$. Mais il faut discuter l'origine de la neutropénie car la fièvre typhoïde, autant que le traitement, peut en être responsable. Quatre enfants traités par l'association TMP - SMX eurent une neutropénie particulièrement grave. Nous rapportons ces cas dans la troisième partie, consacrée aux neutropénies sévères.

Karlin et Levrat (71) étudient l'effet du TMP-SMX sur le taux sanguin des folates de quarante cinq malades. Ils reçoivent 540 mg de TMP et 2 400 mg de SMX par jour pendant huit à dix jours. Vingt et un malades avaient un taux de folate sanguin bas aussi bien avant qu'après le traitement. Cette diminution semble en rapport avec l'état

pathologique antérieur. Parmi les vingt quatre malades qui avaient un taux sensiblement normal en début de traitement, six présentèrent une baisse sensible des folates sériques deux à quatre jours après l'arrêt du traitement. Dans 37 % des cas il y avait une chute réelle de l'activité folique du sérum sanguin. Toutefois les auteurs estiment que l'effet antifolique du traitement à court terme semble fugace car après un arrêt supérieur à quatre jours la teneur en folates du sang était généralement normale. Par contre la teneur en folates des globules rouges ne semble pas modifiée par le traitement.

Ces conclusions sont en accord avec les travaux d'Herbert (58) étudiant des état de carence en acide folique. La baisse du taux sanguin des folates est l'anomalie la plus précocément trouvée. Malgré cette baisse il y a peu d'anomalies au niveau du système hématopoïétique. Après trois semaines de carence en acide folique se produit une baisse des folates sériques, puis une hypersegmentation des PN. Plus tard apparaît une diminution du taux des folates des hématies. L'anémie n'apparaît qu'après dix neuf semaines de carence.

Spector et Coll (119) font une étude sur la tolérance de l'association TMP - SMX chez des malades réparties en trois groupes : le premier groupe comprend cinq femmes souffrant d'une infection urinaire du post partum, le deuxième neuf adultes atteints de pneumonies et le troisième quatorze enfants malnutris soignés pour bronchopneumonie. Les adultes reçoivent 320 mg de TMP et 1 600 mg de SMX. Neufs enfants reçoivent 4 mg/kg de TMP et 20 mg/kg de SMX et les cinq autres recevant de la penicilline serviront de témoins. Le traitement est prescrit pour dix jours. Avant le traitement quatre des cinq femmes du premier groupe ont un taux sanguin des folates inférieur à 4 ng/ml et deux ont un taux de folates

des hématies inférieur à 150 ng/ml. A la fin de la cure, le taux des folates sériques est à 2 ng/ml. Dans deux cas sur trois où l'excrétion des FIGLU a été mesurée, elle est augmentée. Durant le traitement des signes de mégaloblastose sont apparus chez un sujet et dans un autre cas une mégaloblastose pré-existante a été aggravée. Le taux d'hémoglobine ne varie pas. Le second groupe de neuf adultes montre peu de modifications : une fois une baisse des folates sériques, une fois une augmentation de l'excrétion des FIGLU; Les hémogrammes et les médullogrammes ne furent pas modifiés. Dans le troisième groupe, sur sept enfants dont le taux des folates a été mesuré, trois présentèrent un chiffre diminué avant le traitement. Dans un cas il y eut une baisse après traitement. Dans le groupe témoin traité par la Pénicilline, les folates sériques augmentèrent en fin de traitement. Le médullogramme est modifié trois fois dans le groupe recevant le TMP-SMX : apparition d'une moëlle mégaloblastique deux fois et de métamyélocytes géants une fois. Il faut noter que chez cinq enfants ces métamyélocytes étaient présents dans la moëlle avant le début de la cure et y étaient naturellement retrouvés après. Il n'y avait aucune anomalie chez les sujets du groupe témoin.

Dawborn et Coll (28) utilisent le TMP-SMX durant de longues périodes d'au moins douze mois à la dose de 160 mg de TMP et 800 mg de SMX chez quatorze sujets présentant des infections urinaires. Les anomalies hématologiques furent très discrètes, avec une baisse des PN sans neutropénie. Les médullogrammes sont normaux.

Il est difficile de faire une synthèse de toutes ces expérimentations car les doses utilisées sont très variables, les durées des traitements vont de quelques jours à plus d'un an, la surveillance hématologique n'est pas la même suivant les auteurs. Il semble cependant que l'on puisse tirer quelques conclusions : on assiste fréquemment à une baisse de l'activité des folates qui se traduit par une mégaloblastose, un vieillissement des PN, une augmentation de l'excrétion des FIGLU. Neutro-

pénies et baisse de l'hémoglobine sont fréquentes . L'état nutritionnel des sujets semble jouer un rôle ainsi que la durée du traitement et la dose administrée, bien que cela ne soit pas constant.

Nous allons maintenant passer en revue des études de la toxicité du produit faites sur un grand nombre de traitements, montrant l'incidence de la neutropénie.

Frisch (43) publie un rapport sur les accidents provoqués par l'association TMP - SMX entre octobre 1968 et septembre 1972. Il y eut cent trente deux accidents. Pour l'auteur cette incidence est la même qu'avec les sulfamides. Les neutropénies viennent en tête avec 30 % des cas, devant les anémies avec 23 % et les thrombopénies avec 19 %. Le tableau V donne la répartition des accidents.

Se fondant sur les publications de Gruneberg et Thule (48) et plus récemment d'Israel (65) qui utilisèrent le TMP - SMX pour le traitement d'infections chez des malades soumis à des traitements cytotoxiques pour cancer et présentant des neutropénies à $1\ 000\ /\text{mm}^3$, Frish estime que les désordres observés dans l'hématopoïèse sont plutôt dus à un phénomène immunologique qu'à un effet toxique direct.

Havas et Coll (57) ont étudié pour leur part la tolérance de TMP - SMX en analysant 37 340 traitements depuis fin 1968 jusqu'à fin 1972. Les critères des anomalies étaient :

Hémoglobine :	chez l'homme	$< 11\ \text{g\%}$
	chez la femme	$< 10\ \text{g\%}$
Globules blancs :		$< 3\ 000\ /\text{mm}^3$
Neutrophiles	:	$< 1\ 800\ /\text{mm}^3$
Plaquettes	:	$< 100\ 000\ /\text{mm}^3$

Le tableau VI donne les résultats comparatifs globaux des quatre années que couvre l'étude.

Tableau V

Accidents hématologiques provoqués par le TMP-SMX jusqu'à
Septembre 1972 (Adverse Reactions Registration Center)

Accidents	Nombre de cas
Anémie	3
Anémie aplastique	6
Anémie hémolytique	5
Anémie macrocytaire	9
Anémie mégaloblastique	7
Anomalie de la coagulation	2
Eosinophilie	1
Granulocytopenie	34
Agranulocytose	11
Hyperleucocytose	1
Anomalie myéloproliférative (hypoplasie médullaire)	1
Purpura	24
Purpura de Schonlein-Henoch	1
Méthémoglobinémie	1
Thrombopénie	25
	132

Tableau VI

Resultats comparatifs des quatre années de recueil des rapports

	1° année fin 1969	2° année fin 1970	3° année fin 1971	4° année fin 1972
Nombre de cas retenus pour évaluer l'efficacité	4409	9426	19933	35460
Pourcentage de succès (%)	83	83,4	83,8	84,8
Nombre de cas retenus pour évaluer les accidents	4222	9612	20653	37340
Accidents hématologiques	0,45%	0,42%	0,38%	0,35%
Réactions cutanées	1,54%	1,32%	1,39%	1,32%
Anomalies digestives	2,39%	2,39%	2,57%	2,90%
Autres	0,19%	0,36%	0,41%	0,48%

Le détail des accidents hématologiques est donné dans le tableau VII. Les cas considérés comme graves ont été :

anémies megaloblastiques	3
dont une avec neutropénie et thrombopénie	
anémies hémolytiques	1
agranulocytoses	5
pancytopénies	<u>2</u>
total	11

L'étude de tous ces résultats montre que la fréquence des accidents est faible (0,35 %), le pourcentage ayant diminué au fur et à mesure de l'étude. Mais s'ils sont peu nombreux ils sont souvent graves : 11 cas graves sur cent trente deux soit 8,3 %, ce qui représente 0,03 % du nombre total des traitements. L'atteinte de la lignée blanche prédomine nettement. Si l'on additionne tous les cas où il y eut une baisse de la lignée blanche seule ou associée à un autre déficit, on dénombre 84 cas, soit 64 %. Parmi les accidents graves la neutropénie prédomine avec cinq cas sur onze. Les leucopénies et neutropénies sont retrouvés dans 0,23 % des 37 340 cures par l'association TMP - SMX.

Bock (11) en Allemagne rapporte vingt trois cas d'accidents hématologiques recensés par le "German Drug Committee" entre mai 1970 et février 1972, sur un total de soixante six signes d'intolérance dénombrés chez cinquante quatre malades. L'auteur a noté sept cas d'agranulocytose et de leucopénie, soit 30 % des accidents.

Salter (109) enfin étudie la toxicité du TMP - SMX après quatre ans et demi d'utilisation. Le tableau VIII donne la répartition des cent quatre vingt douze accidents hématologiques : il y eut cent huit

Tableau VII

Accidents hématologiques .

Nature de l'accident	Nombre de cas
Anémie	13
Anémie avec baisse des folates	5
Leucopènie	39
Leucopènie et neutropènie	11
Neutropènie	20
Leucopènie ou granulopènie et thrombopènie	6
Agranulocytose, pancytopenie, hypoplasie médullaire	8
Thrombopènie	27
Eosinophilie	3
	132

Tableau VIII

Accidents hématologiques .

Nature de l'accident	Nombre de cas
Anémie	9
Anémie aplastique	1
Anémie hypochrome	12
Anémie macrocytaire	7
dont anémie mégaloblastique	7
Eosinophilie	5
Granulocytopènie	108
dont agranulocytose	9
Hyperleucocytose	5
Anomalie myéloproliférative	2
dont hypoplasie médullaire	1
dont pancytopènie	1
Purpura	1
Thrombopènie	42
	192

granulopénies, soit 56 %, dont neuf agranulocytoses, soit 4,7 % du total des accidents hématologiques. L'auteur a étudié la répartition des accidents en fonction de l'âge et du sexe (tableau IX). Les accidents augmentent en fréquence avec l'âge. De plus il y a autant d'hommes que de femmes.

Ces rapports mettent en évidence la grande fréquence de l'atteinte de la lignée blanche parmi les accidents hématologiques, les chiffres variant de 30 à 64 % selon les auteurs. Ces différences peuvent venir d'une différence d'appréciation de la neutropénie. De plus l'étude faite par Haavas permet de situer les accidents hématologiques par rapport au nombre total d'accidents. Il y eut 5 % d'accidents sous traitement par l'association TMP - SMX, dont 0,35 % étaient des atteintes du système hémato-poïétique et 0,23 % une baisse de la lignée blanche seule ou associée à une autre atteinte.

Tableau IX

Accidents sanguins en fonction de l'age et du sexe.

Age	Sexe	
	Homme	Femme
0 à 3 ans	-	1
4 à 12	3	2
13 à 20	2	-
21 à 40	3	3
41 à 60	8	8
61 et plus	16	17
Age inconnu	<u>2</u>	<u>5</u>
	34	36

Dans cette troisième partie nous avons résumé sous forme de tableau les trente deux cas de neutropénie sévère publiés dans la littérature. Les références bibliographiques permettront de se reporter aux articles pour en avoir une description plus précise.

Nous ne retrouvons pas de différence dans la répartition en fonction du sexe puisque quinze homme et seize femmes sont concernés. Pour deux sujets, le sexe n'est pas précisé. Au point de vue âge, la moyenne est de 45,7 ans avec des extrêmes de 1,5 et 89 ans. Ces résultats concordent avec l'étude de Salter (109) (tableau XI).

La fréquence des accidents est plus grande chez les personnes âgées. Cela est-il dû à une déficience quelconque entraînée par l'âge, ou à l'accumulation d'un passif de pathologie et de traitements antérieurs ? Les sujets âgés, plus fragiles aux infections, ont-ils été traités en plus grand nombre ?

Au point de vue antécédents, il faut noter la notion de maladie allergique dans trois cas : deux maladies asthmatiques, ^(cas n° 1-2) un cas d'allergie à la pénicilline (cas n° 16). Dans un autre cas, il y avait suspicion d'un accident hématologique provoqué par un sulfamide antérieurement (cas n° 27).

Le produit a été prescrit onze fois pour une infection pulmonaire, neuf fois pour une infection urinaire, six fois pour une fièvre typhoïde, deux fois pour des ulcérations nécrosantes, une fois pour une endocardite subaiguë et une fois pour une otite. Dans trois cas l'affection n'est pas précisée. L'association TMP - SMX a été utilisée ^{ou} seule dans dix sept cas. La combinaison l'un de ses composants avait été utilisée une première fois dans les antécédents dans trois cas.

Référence	Evans (36)	Mac Carthy (82)		Mohan (98)	Paulley (103)
Cas n°	1	2	3	4	5
Age (années)	21	44	73	68	62
Sexe	F	H	F	H	H
Antécédants	Asthme	Asthme			Accouchement
Traitements antérieurs	Colimycine				Ampicilline
concomittants	Prochlorpérazine Prométhazine				
Maladie actuelle	Infection respiratoire	Bronchite chronique	id°	id°	id°
Dose en cps/j	6	3	2	3	2
Durée (jours)	36	7	7	7	28+5
Dose totale TMP en g	17 SMX	1,7 8,4	1,1 5,6	1,7 8,4	4,5+0,8 22,5+4
Hématocrite avant après					
Leucocytes avant après	2500	5000 3000	5600 3000	3800 3600	5200 2200
Neutrophiles avant après	25	1100	3700 1600	2500 1900	3750 350
Plaquettes avant après					170000 11000
Moëlle osseuse 1° 2°	Hypoplasie				70000
Evolution	Guerison	Guerison	Guerison	Guerison	Guerison

Cas n°	8	9	10	11	12
Age (années)	63	74	62	27	72
Sexe	H	F	H	F	J
Antécédents			Insuff rénale chronique " respir Ethylisme		
Traitements antérieurs				Ampicilline	
concomittants			Allopurinol Furosémide		
Maladie actuelle	Osler	Infection urinaire			Infection pulmonaire
Dose en cps/j	8+12	4	4	2	2
Durée (jours)	4	8	?	8	17
Dose totale TMP en g	2,5+3,8	2,5		1,3	2,7
SMX	12,8+17,2	12,8		6,4	13,6
Hématocrite avant après			9,8 6,3	11,4	Normal
Leucocytes avant après	Normal	4500	8400 1200		
Neutrophiles avant après	Normal		7600 770		120
Plaquettes avant après			Normal 11000	650 6000	180000
Moëlle osseuse 1°	Blocage métamyélocytaire	Mégalo blastose Hypoplasie granuleuse et mégacaryocytaire	Mégalo blastose Hypoplasie granuleuse et mégacaryocytaire	Mégalo blastose Nombres métamyélocytes	Hyperplasie Blocage prémyélocytaire
2°	0 neutrophiles				
Evolution	Guerison	Guerison	Mort par septicémie	Guerison	Guerison

Référence	Palva (101)		Chanarin (21)		Destaing (30)		
Cas n°	13	14	15	16	17	18	19
Age (années)	62	67	76	56	16	66	
Sexe	F	F	F	F	H	H	H
Antécédants			Déficience en folate	Déficience en folate Polyarthrite rhumatoïde		Diabète Ethyl	Tuberculose Gastrectomie
Traitements antérieurs	SMX Ampicilline			Pénicilline (allergie)			Pénicilline
concomittants			Vit B ₁₂			Cépoexine	
Maladie actuelle	Infection urinaire	id°	id°	Ulcère de jambe	Fièvre typhoïde	Pneumonie	Pneumopathie
Dose en cps/j	?	?	4	4	3 et 4	4 et 3	3
Durée (jours)	6	5	12	10	21	16	29
Dose totale TMP en g			3,8	3,2	5,7	4,5	7
SMX			19,2	16	28,4	22,4	34,8
Hématocrite avant après			9,6 7,5	8,6 7			
Leucocytes avant après			5600	5500	7000 4100		6500 5400
Neutrophiles avant après			4600 450	3000 1500	5500 41	1300	4800 2100
Plaquettes avant après	0	↗	50000 13000	300000 90000			
Mbêlle osseuse 1°			Mégalo blastose	Mégalo blastose	Blocage post myélocytaire	Normale	Normale
2°			Normale		Normale		

[illegible]

Référence	Casey (20)	Scragg (116)				Navarro (100)			Notre cas
Cas n°	27	28	29	30	31	32		33	
Age (année)	12	12	8	4	5	1,5		69	
Sexe	F	H	F			F		H	
Antécédants	Connectivite Anémie, neutropénie sous sulfamide				Anémie			Ulçère de jambe trité par TMP-SMX	
Traitements antérieurs	Prednisone Sulfafurazole							Gentalline Pénicilline	
concomittants									
Maladie actuelle	Infection urinaire	Fièvre typhoïde	id°	id°	id°			Ulçères de jambe	
Dose en cps/j	4							4	
Durée (jours)	8	18	7	15	9	21		11	
Dose totale TMP en g	2,5	0,13 g/kg	0,03	0,13	0,045			3,5	
SMX	12,8	0,64 g/kg	0,14	0,64	0,22			17,6	
Hématocrite avant après	11,4 5,8				6,7 3			12,7 9,9	
Leucocytes avant après	10100 2800					1200		15300 1900	
Neutrophiles avant après	0	640	698	600	460	650		13700 57	
Plaquettes avant après	Normal 10000					150000 190000			
Moëlle osseuse 1°	→ Blocage métamyléocytaire							Blocage promyélo- cytaire	
2°	- Hypoplasie de lignée rouge - Hyperplasie des mégacaryocytes							Hyperplasie granuleuse	
Evolution	Guerison	Guerison	Guerison	Guerison	Mort	Guerison			

Tableau XI

Accidents sanguins en fonction de l'age et du sexe.

Age	Sexe		
	Homme	Femme	Non précisé
0 à 3 ans	1	1	-
4 à 12	1	2	2
13 à 20	1	-	-
21 à 40	1	3	-
41 à 60	2	2	-
61 et plus	8	8	-
Age inconnu	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>-</u>
	15	16	2

Deux fois il y eut la prescription de deux cures à quelques jours d'intervalle.

La durée moyenne des traitements est de 14,9 jours avec comme extrêmes quatre et trente six jours. La dose moyenne de TMP utilisée est de 4,5 g; celle de SMX de 22,4 g. La plus petite est de 1,1 g de TMP et 5,6 g de SMX, la plus forte de 17 g de TMP et 86 g de SMX.

La gravité de l'atteinte est très variable, d'autant plus que les critères de la neutropénie ne sont pas les mêmes pour tous les auteurs. Nous pensons que l'on peut admettre les chiffres donnés par Jean Bernard (8) : "on ne peut porter le diagnostic de neutropénie que chez un sujet ayant moins de $1\ 800\ \text{PN/mm}^3$, tout autre chiffre, en particulier le pourcentage de l'hémogramme n'a aucun intérêt... L'agranulocytose est la disparition des PN du sang. En pratique les neutropénies extrêmes, moins de $300\ \text{PN/mm}^3$, entrent dans le même cadre". Nous parlerons donc de neutropénies extrêmes entre 0 et $300\ \text{PN/mm}^3$, de neutropénies graves entre 300 et $1\ 200$, nous les qualifieront de légère au dessus de $1\ 200$.

A ce propos nous exprimons le vœux que les résultats de la formule leucocytaire soient donnés en nombre absolu de cellules et non en pourcentage. Le pourcentage, par définition, est un nombre relatif dépendant du nombre total. Or il semble à l'expérience que le rapport entre ces deux chiffres n'est pas toujours réalisé. Ce mode d'expression des résultats permettrait d'attirer plus facilement l'attention du médecin sur des chiffres anormaux.

Dans notre étude nous avons dix neutropénies extrêmes, dont six agranulocytoses vraies, onze neutropénies graves et sept neutropénies légères, dont deux sont supérieures à $1\ 800\ \text{PN/mm}^3$. Dans cinq cas le nombre

des PN n'a pas été précisé par les auteurs, mais dans quatre d'entre eux, les leucocytes ont été dénombrés. Le cas n° 9 qui est celui d'une thrombopénie extrême à 1 800 plaquettes/mm³ associée à une leucopénie légère à 4 500 /mm³ est à la limite. Dans les trois autres cas, les leucocytes sont à 1 400 , 1 600 et 2 100 / mm³, ce qui laisse supposer qu'il y avait une neutropénie vraie.

Dans vingt et un cas la neutropénie est isolée. Elle s'accompagne d'une anémie avec hémoglobine inférieure à 10 g/100 ml dans deux cas et d'une thrombopénie à moins de 100 000 plaquettes dans cinq cas. Dans six cas il y a une pancytopenie.

Le médullogramme n'a été étudié que dans dix huit cas. Il fut normal deux fois. Dans les autres cas la moelle osseuse a un aspect hypoplasique ou "d'arrêt de maturation" des granulocytes. Cinq fois un deuxième médullogramme a été effectué après arrêt du traitement, montrant une hyperplasie granuleuse.

Au point de vue antécédents proches, le traitement fut institué trois fois alors qu'il existait une insuffisance rénale sévère (cas n° 6, 10, 23), les folates sériques étaient abaissés cinq fois (cas n° 11, 15, 16, 23, 24) et il y avait des mégalo blastes six fois (cas n° 10, 11, 15, 16, 23, 24).

Les anticorps antileucocytaires ont été cherchés deux fois (cas n° 12 et 20). Les résultats furent négatifs. Une seule fois le test de transformation lymphoblastique a été pratiqué, dans notre cas. Il s'est révélé positif.

L'évolution a été favorable dans trente cas, la réparation se faisant en général spontanément à l'arrêt du traitement, sous couverture antibiotique. La mort survient dans trois cas au décours de l'accident et en rapport avec lui..

En nous basant sur la description clinique de l'accident, sur les trente trois cas que nous présentons, quatorze nous semblent dus à un mécanisme immunoallergique : cas n° 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 21, 23, 25, 26, 27, 33. Pour les cas n° 17, 28, 29, 30, 31 nous ne pouvons dire si la neutropénie, qui est importante, est due à l'effet leucopéniant de la maladie causale (fièvre typhoïde) ou au médicament. Cependant dans le cas n° 17 où un aspect de blocage post myélocyttaire est noté sur le médullogramme nous pensons qu'un mécanisme immunoallergique peut-être envisagé. Le cas n° 1 pose d'autres problèmes. Le produit fut prescrit à la plus forte dose autorisée pendant un temps très long de 36 jours. De plus la malade reçut de la prochlorpérazine et de la prométhazine qui peuvent provoquer une leucopénie. Dans les cas n° 9, 22, 23, 24 la neutropénie est un signe d'accompagnement d'une thrombopénie grave qui peut être d'origine immunoallergique. La neutropénie modérée du cas n° 20 est due à la maladie causale (fièvre typhoïde).

Dans les autres cas, la neutropénie résulte d'un effet toxique du médicament par action sur le métabolisme des folates.

Il est intéressant de comparer les résultats des quatorze cas résultants d'un mécanisme immunoallergique aux chiffres que nous citons plus haut.

Au point de vue répartition en fonction du sexe, il n'y a pas de différence notable puisque huit femmes et six hommes sont concernés ; mais dix ont plus de 41 ans et quatre seulement moins de 40 ans, avec une moyenne d'âge de 52,4 ans, nettement supérieure aux 45,7 ans de l'étude globale.

La durée du traitement est inférieure puisque pour les treize cas où nous avons le nombre de jour nous avons une moyenne de 11,1 jours contre 14,9.

De même les doses de produits utilisées dans les accidents immunoallergiques sont beaucoup plus faibles : 2,9 g de TMP et 14,7 g de SMX contre respectivement 4,5 g et 22,4 g.

La gravité de l'accident est plus grande dans cette série puisqu'il y a huit neutropénies extrêmes, trois graves et deux leucopénies à 1 400 et 1 600 / mm³. Dans un cas, ⁿⁱ le nombre des neutrophiles ni celui des leucocytes n'est indiqué. On peut considérer que le nombre des neutrophiles est toujours inférieur à 800 / mm³. Deux des trois décès font partie de cette série.

Nous retrouvons bien la dualité accident toxique accident immunoallergique que nous avons précédemment noté. L'accident toxique est un effet attendu puisque nous avons montré que le médicament agissait au niveau du métabolisme des folates des bactéries mais qu'il pouvait provoquer aussi une atteinte chez l'homme dans des cas particuliers de mauvais état général ou de doses trop fortes.

Le déroulement de l'accident de type immunoallergique, qui est soupçonné, sur des faits cliniques est

compatible avec une réaction du type maladie sérique.
Nous classons donc ces accidents dans le type II.

Ce qu'il faut noter, c'est la rareté mais
aussi la gravité de ce type d'accident.

D I S C U S S I O N

Il résulte de ces études que le TMP - SMX est un produit qui peut provoquer des accidents hémato-
logiques neutropéniques.

Nous avons vu au cours des expérimentations que lorsque le produit est employé pendant une longue durée, il pouvait donner une hypersegmentation des PN, une baisse de l'acide folique avec anémie mégaloblastique et neutropénie légère. Ces troubles ont d'ailleurs regressé lorsque de l'acide folinique a été ajouté ou spontanément à l'arrêt du traitement. Nous pensons qu'un mécanisme toxique explique ces anomalies, par diminution du métabolisme des folates due à l'action du TMP. Ces accidents mineurs apparaissent d'ailleurs préférentiellement chez des sujets dénutris, ayant une activité folique basse avant le traitement.

Il est des accidents plus sérieux avec des neutropénies très sévères pouvant mettre en jeu la vie des malades par les risques infectieux qu'ils courent. Un mécanisme toxique par baisse de l'activité folique ne semble pas pouvoir expliquer ces accidents, vu la brutalité de leur installation. Le tableau clinique rappelle celui des accidents immunoallergiques. Il faut noter en plus, en faveur de ce mécanisme la rareté des cas décrits. Il semble qu'il existe des sujets "prédisposés" qui auront un accident lorsqu'ils seront sensibilisés à un médicament, alors que l'immense majorité des sujets traités par le même produit en seront indemnes. Cette susceptibilité individuelle provient-elle d'une anomalie des protéines porteuses, de la formation de métabolites anormaux des médicaments, d'une réponse immunitaire exacerbée ? Il est impossible à l'heure actuelle de répondre à cette question.

Il est frappant aussi de constater que, soumis à un même traitement, certains malades présentent une neutropénie, d'autres une thrombopénie, une anémie.

Les accidents surviennent toujours après une sensibilisation préalable, soit que le médicament ait été déjà prescrit dans les antécédents, soit que l'accident survienne après quelques jours de la première cure journalière continue à des doses correctes du produit. Dans les quatorze cas que nous rapportons, l'accident est apparu deux fois à la deuxième prescription d'une cure de TMP - SMX (cas n° 8, 23) ; une fois il y avait des antécédents d'anémie et de neutropénie après la prise de sulfamide (cas n° 27) ; une fois le sulfamethoxazole avait été prescrit seul lors d'une cure antérieure (cas n° 13) et une fois le traitement par TMP - SMX

a été suivi d'une nouvelle cure par SMX seul huit jours plus tard, déclenchant l'accident (cas n° 14). Dans les autres cas, il n'y avait pas notion de prise d'un des deux produits antérieurement.

L'accident est extériorisé de façon brutale au bout de quelques jours, en général par un syndrome infectieux, mais la baisse des PN a commencé plus tôt. La réparation de l'anomalie apparue se fait d'elle même après arrêt du traitement, si le sujet ne meurt pas de son infection.

Ces faits sont en faveur d'un mécanisme immunoallergique dans le déclenchement des neutropénies que nous rapportons.

Nous sommes tentés d'attribuer au SMX le rôle de facteur sensibilisant dans les accidents que nous avons décrits car les sulfamides ont un pouvoir allergisant remarquable. Le TMP en est-il pour autant innocent ? Quand on sait qu'un nombre important de médicaments a été responsable d'accidents thérapeutiques, on ne peut l'innocenter pour la seule raison que la neutropénie est apparue alors que le sujet recevait aussi du SMX dont la toxicité est connue. Devant tout d'accident médicamenteux il faut avoir une attitude critique systématique et suspecter tout produit prescrit au malade. Connaissant le danger potentiel de toute nouvelle prise d'un médicament ayant provoqué un accident grave, il est nécessaire de pouvoir avertir le malade du produit en cause. Pour cela il ne faut pas hésiter à pratiquer des tests avec tous les médicaments absorbés dans les jours précédant l'accident et si possible avec leurs différents constituants.

C'est pour cette raison que dans notre cas clinique nous avons fait pratiquer un TTL non seulement avec le

TMP -SMX, mais aussi avec le TMP seul et le SMX seul. Les résultats ont montré que les deux produits utilisés seuls sont suspects puisque la transformation avec le TMP a été de 23 % et de 36 % avec le SMX. Mais avec l'association des deux, TMP- SMX, elle est de 84 %. Il semble donc qu'il y ait une potentialisation du pouvoir sensibilisant des deux produits. Cet effet potentialisateur avait déjà été noté par Gaylarde et Sarkany (45) en étudiant l'incorporation de la thymidine tritiée dans les lymphocytes. Nous concluons que dans notre cas (cas n° 33) le TMP - SMX est responsable de l'accident neutropénique sévère.

Dans les autres cas parus dans la littérature nous ne pouvons pas être aussi catégorique. Deux fois seulement (cas n° 12, 20) des recherches de leucoagglutinines ont été pratiquées sans résultat mais les auteurs ne précisent pas les modalités de l'examen ni le moment où les tests ont été pratiqués. Or ils doivent être pratiqués dans les premières heures qui suivent l'accident. Dans trois cas (n° 13, 14, 27) le sulfamide paraît seul en cause et dans deux autres (n° 8, 23) le TMP - SMX est fortement suspect, mais il n'y a aucune preuve.

Nous pouvons dire que le SMX étant un sulfamide il est capable de provoquer à lui seul des accidents hématologiques immunoallergiques mais qu'associé au TMP sa nocivité est fortement augmentée, l'association des deux pouvant être la cause de l'accident immunoallergique. Le TMP, dans les cas rapportés, n'ayant jamais été utilisé seul, il est impossible de dire s'il peut à lui seul en être responsable.

Comment peut-on expliquer les accidents où aucune prise sensibilisante du produit n'est notée antérieurement ? Nous avons vu en étudiant le mécanisme gé

néral des neutropénies médicamenteuses qu'il en existe deux types ; le type I est un accident anaphylactique avec neutropénie immédiate lors de la réadministration du produit à un sujet sensibilisé. Au contraire le type II est beaucoup plus progressif, la neutropénie s'installant insidieusement pendant que l'administration du médicament est poursuivie. Ce mécanisme peut expliquer les neutropénies que nous rapportons.

Une autre cause peut être la prise antérieure de sulfamides sans que le sujet le sache. Les accidents ont souvent lieu chez des sujets âgés qui ont pu recevoir de nombreux traitements auparavant. Les sulfamides étant aussi utilisés en pathologie vétérinaire, ne peut-on pas admettre qu'une sensibilisation par l'alimentation puisse se faire ?

Une dernière possibilité réside dans les réactions croisées dont l'existence a été démontrée à la même époque par Mayer (87), Baer (5). On parle de réaction croisée quand des manifestations allergiques provoquées par un produit réapparaissent chez le malade pour un ou plusieurs autres composés. Elle est due à une relation immunochimique entre les deux produits ou à une conversion métabolique de l'un d'eux. En particulier le rôle du noyau benzine avec un NH_2 en position para a été démontré. Cette benzamine se transforme en quinone que peut jouer le rôle d'haptène. Le sulfamide ayant cette structure, cela peut expliquer des accidents immunoallergiques sans qu'un sulfamide ait été absorbé auparavant.

En définitive, il y a de nombreuses raisons pour qu'un accident allergique survienne avec un sulfamide, et aussi avec TMP - SMX.

Faut-il donc déconseiller l'usage de ce médicament ?
La réponse à cette question sera nuancée. Tout d'abord TMP - SMX n'est pas le seul produit qui provoque des accidents. Des livres entiers sont consacrés aux effets indésirables des médicaments. Ce qui importe le plus est de bien connaître les inconvénients des thérapeutiques afin de pouvoir arrêter très tôt le produit dès qu'apparaît une anomalie. C'est en partie le but de cette étude d'attirer l'attention de nos confrères sur un risque particulier de TMP - SMX qui est un produit récent prescrit fréquemment.

L'information des patients nous semble indispensable dans la prévention des accidents. Elle doit avoir deux buts différents : le premier doit viser à apprendre aux malades à se sentir concernés par leur traitement, à en connaître les inconvénients et les risques afin de déceler les premiers signes anormaux qui doivent l'amener à consulter son médecin immédiatement ; le deuxième est d'éviter la prescription incontrôlée par les patients de produits qui peuvent être dangereux. Par exemple un effort a été fait dernièrement en obligeant les laboratoires à faire mention sur les boîtes des médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique la présence de ce produit.

De plus quand un patient a été victime d'un accident allergique il doit en être averti afin d'éviter toute nouvelle prise d'un médicament contenant le produit auquel il est allergique. Le médecin doit lui remettre une liste des médications qui lui sont interdites et lui demander de porter sur lui cette liste afin d'éviter des prises accidentelles de l'allergène au cas où le sujet serait dans l'incapacité d'avertir de son allergie.

Nous ne pouvons qu'applaudir à la création récente mais tardive du centre de pharmacovigilance en France, en Décembre 1973. Dès 1962, l'Organisation

Mondiale de la Santé avait étudié des moyens d'assurer la sécurité dans l'utilisation des médicaments. Ce n'est qu'en 1967 que la vingtième Assemblée Mondiale de la Santé lança l'idée d'un système international de détection des effets indésirables. La mise au point d'un tel système fut entrepris avec la collaboration de douze pays qui avaient déjà un centre de pharmacovigilance. De nombreux exemples de l'intérêt de tels centre a été démontré. Au Danemark de véritables "épidémies" de neutropénies étaient notées entre 1934 et 1939, les Danois étant grands consommateurs de pyramidon. Le Ministre de la Santé interdit son usage dans le royaume et immédiatement les cas de neutropénies ont disparu (in 7). De même le Swedish Adverse drug reaction committee qui a attiré l'attention des médecins sur les dangers des médicaments contenant du dipyrone et du chloramphénicol a permis de diminuer les prescriptions de ces médicaments et a provoqué une baisse parallèle des accidents. Aux Etats - Unis, l'"American Medical Association" a obligé les laboratoires pharmaceutiques à écrire le mot "danger" sur les boîtes de chloramphénicol après que de nombreux cas d'aplasies aient été décrits. Le médicament a cessé d'être vendu et les accidents ont disparu. De ce fait le danger du chloramphénicol fut oublié et les boîtes nouvelles ne comportaient aucune indication. Le médicament a de nouveau été vendu et on a vu réapparaître les accidents aplasiques.

La responsabilité du médecin est grande dans les accidents thérapeutiques, qu'elle soit morale ou civile. Il appartient au médecin de choisir la drogue la plus efficace mais aussi la plus inoffensive, en tenant compte des réactions du malade et de la gravité

de la maladie. Cependant bien des accidents sont imprévisibles même avec des médicaments dits inoffensifs. Il faut savoir accepter certains risques dans la prescription à condition que cela en vaille la peine. Cette notion doit mettre en garde contre des prescriptions abusives faites parfois à la demande du patient qui cherche dans un produit chimique une solution à des maux causés par la société dans laquelle nous vivons.

Pour conclure, nous disons que le TMP - SMX est un antibiotique qui s'est révélé efficace et qui a fait ses preuves. Mais il est susceptible de provoquer des accidents. Il ne devra pas être utilisé si un autre antibiotique aussi efficace et moins toxique peut être prescrit.

Les contre indications relatives seront les anomalies hématologiques préexistantes : neutropénie, thrombopénie, anémie mégaloblastique, hypersegmentation des neutrophiles ; les atteintes rénales et hépatiques sévères, les états de dénutrition où l'on peut suspecter un déficit en folate. Les contre indications absolues seront les antécédents d'accident allergique, au produit en particulier, mais aussi aux sulfamides, et la grossesse.

Le médicament sera prescrit à la dose de quatre comprimés par jour pendant dix jours. Un hémogramme sera pratiqué avant la mise en route du traitement, au cinquième jour puis au dixième jour. En cas de baisse d'un élément sanguin ou d'élévation thermique, il faudra arrêter le médicament immédiatement, pratiquer un hémogramme et essayer de mettre en évidence l'allergie au produit par un TTL. Le malade sera alors averti, ainsi que le centre de pharmacovigilance. En cas de traitement prolongé, il paraît souhaitable de pratiquer un dosage des folates sériques avant la cure et des contrôles réguliers de l'hémogramme.

R E S U M E

Nous présentons l'histoire clinique d'un de nos malades qui a présenté une neutropénie sévère avec un syndrome infectieux grave lors d'une deuxième cure par le TMP - SMX, une année après la première. Le déroulement clinique de l'accident et la positivité du TTL nous ont amené à conclure à la responsabilité de ce médicament dans le déclenchement de la neutropénie, par un mécanisme immunoallergique.

L'étude de la pharmacologie du produit a montré que son effet bactéricide est du à un double blocage enzymatique portant sur la chaîne de synthèse des folates. Théoriquement le TMP - SMX respecte la cellule de l'homme. En effet le sulfamide inhibe la synthèse de l'acide folique que l'homme trouve dans son alimentation et qu'il n'a donc pas besoin de synthétiser ; le TMP,

quant à lui, inhibe la formation de l'acide tétrahydrofolique, métabolite indispensable à la croissance cellulaire aussi bien humaine que bactérienne. Mais des expériences ont montré que le TMP avait une affinité très grande pour les enzymes bactériennes et très faible pour les cellules humaines. En fait, pratiquement, en cas de déficience en folates ou de fortes doses utilisées pendant longtemps, le TMP - SMX peut avoir un effet toxique chez l'homme, de façon chronique.

Le mécanisme de l'accident que nous rapportons est autre. Il s'agit d'une neutropénie immunoallergique dont le déclenchement évoque la maladie sérique avec immuns complexes, qui correspond au type II que nous avons décrit. L'atteinte de la lignée blanche est périphérique mais la moelle osseuse y participe aussi, de façon ascendante, des éléments les plus vieux vers les plus jeunes. La régénération se fait à partir des cellules souches médullaires indemnes. Ces faits expliquent les images dites "d'arrêt de maturation" ou de "blocage médullaire" rapportées dans la littérature.

L'accord n'est pas encore fait entre les différents auteurs pour expliquer le mode de destruction des cellules sanguines par mécanisme immunoallergique et nous ne pouvons qu'exposer les théories proposées sans pouvoir prendre partie pour l'une ou l'autre. De même les examens paraclinique destinés à mettre en évidence l'origine allergique de la neutropénie sont nombreux. Nous considérons que le TTL est le plus fidèle. Tous ces faits montrent bien nos limites dans ce domaine particulier qu'est l'immuno-hématologie. L'avenir réside dans l'étude isotopique de la maturation des cellules sanguines dans la moelle osseuse.

L'allergie pouvant être due au sulfamide inclus dans le produit jouant le rôle d'haptène, selon la théorie de Landsteiner, nous montrons l'importance des neutropénies provoquées par cette drogue dans la pathologie iatrogène. Les atteintes de la lignée blanche représentent plus de 40 % des accidents sanguins induits par les médicaments et le taux de mortalité varie entre 20 et 50 %. Selon les publications, la responsabilité des sulfamides est comprise entre 3 % et 25 %, ce qui les situe en bonne place parmi les médicaments susceptibles d'induire une neutropénie immunoallergique, loin derrière les dérivés de l'amidopyrine cependant.

Les expérimentations destinées à étudier la tolérance du produit tant chez l'animal que chez l'homme ont montré la possibilité d'accidents hématologiques tels qu'anémies mégalo-blastiques, vieillissement des PN, thrombopénies chez les sujets carencés en acide folique ou quand le produit est utilisé à forte dose pendant longtemps. Les anomalies, que l'on pouvait prévoir, disparaissent après l'arrêt du traitement ou par adjonction d'acide folinique.

L'incidence des accidents hématologiques apparus sous traitement par le TMP - SMX est estimée à 0,35 %, celle des neutropénies à 0,23 %, dans une étude portant sur 37 340 sujets traités par le produit et comprenant, sans distinction, les accidents toxiques et immunoallergiques.

Nous rapportons trente trois cas de neutropénies publiés dans la littérature dans lesquels le TMP - SMX a été suspecté comme responsable de l'accident. Nous estimons que quatorze sont dus à un mécanisme immunoallergique. Nous ne pouvons dire quel composant, du TMP ou de SMX, a provoqué la neutropénie, mis à part notre cas où le TTL a montré une potentialisation des deux composés chimiques.

En conclusion nous ne déconseillons pas l'utilisation du TMP - SMX car il a su se révéler efficace dans le traitement de nombreuses infections. Il faut savoir qu'il peut provoquer dans de rares cas des accidents graves. Il faudra l'utiliser à une dose correcte en sachant poser l'indication du traitement, en l'absence de contre indication et si aucun autre médicament moins dangereux ne peut être prescrit à sa place.

C O N C L U S I O N S

A la suite de la survenue d'une neutropénie par mécanisme immunoallergique provoquée par un traitement par l'association Triméthoprime - Sulfaméthoxazole, nous avons étudié la pathogénie de cet accident et le mode d'action des deux composants pour en comprendre le déroulement afin d'éviter ou de diagnostiquer précocément un tel accident.

Le médicament en cause est susceptible de provoquer deux sortes d'accidents portant sur la lignée blanche ; l'un à type de neutropénie chronique par mécanisme toxique par action sur le métabolisme des folates, l'autre à type de neutropénie aiguë et sévère, souvent révélée par une infection préoccupante, par mécanisme immunoallergique.

Afin de diminuer les risques d'accident nous conseillons de ne pas utiliser ce médicament si un autre antibiotique aussi efficace et moins toxique peut l'être à sa place.

Il faudra savoir respecter les contre - indications à savoir antécédants d'allergie, que ce soit au produit^{ou} aux sulfamides, et la grossesse. Il faudra redoubler d'attention en cas d'anomalies hématologiques préexistantes, neutropénie, thrombopénie, anémie et en particulier anémie mégaloblastique ou macrocytaire, hypersegmentation des neutrophiles, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévères et dans les états où l'on suspecte un déficit en folate.

S'il doit être prescrit, le médicament le sera à la dose de quatre comprimés par jour pendant dix jours. Un hémogramme doit être pratiqué avant la mise en route du traitement, au cinquième et au dixième jour. Le malade sera averti des risques du traitement et il faudra lui expliquer les anomalies qui peuvent survenir, nécessitant l'arrêt du produit : apparition d'une hyperthermie, asthénie, malaise, ainsi que les signes d'intolérance portant sur d'autres organes : éruption cutanée, nausée, vomissement, diarrhée, stomatite, ictère, céphalées. De même une baisse d'un élément de la lignée sanguine nécessitera la suspension de la thérapeutique.

Un test de transformation lymphoblastique sera pratiqué au moindre doute.

Devant une neutropénie sévère le malade sera hospitalisé, isolé et mis sous traitement antibiotique et anti-fongique afin d'éviter une septicémie. Un médullogramme sera nécessaire afin d'apprécier l'importance de

l'atteinte. Le malade devra faire l'objet d'une attention toute particulière, d'autant plus que la responsabilité du prescripteur peut être mise en cause.

Le malade sera prévenu de son allergie ainsi que le centre de Pharmacovigilance. Une liste des produits interdits devra être remise au patient pour éviter un nouvel accident.

Nous espérons que ces quelques règles permettront d'éviter les accidents, ou du moins d'en limiter la gravité en permettant un diagnostic précoce.

La rareté de tels accidents ne doit pas les faire oublier , car un médicament est d'autant plus dangereux que les accidents qu'il peut provoquer sont peu nombreux et grave.

Pour terminer nous citerons une phrase de Recteur Mallet (84c) "L'humanité est livrée aux démons de ses inventions et de ses techniques, à la puissance incontrôlée de certains remèdes que n'accompagnent ni la vision de leurs conséquences ni les moyens nouveaux d'y remédier".

BIBLIOGRAPHIE.

1- ACKROYD J F

The pathogénésis of thrombocytopenia due to hypersensitivity to Sedormid.

Clin. Sc, 7, 249-283, 1949

2- ACKROYD J F

Thrombocytopénia purpura due to drug hypersensitivity, clinical course, diagnosis and pathogénésis.

In Sensitivity reactions to drugs, Rosenheim ML and Moulton R Oxford, Blacwell Scientific Publication, 28, 1958

3- ACKROYD J F et ROOK A J.

Allergic drug réactions

Clinical aspects of immunology; Gell PGH et Coombs RRA edit, Blacwell Scientific Publication, 2°ed, 693-755, 1968.

4- AMACHE N

Diagnostic de l'allergie médicamenteuse par le test de transformation lymphoblastique.

Mémoire pour le titre d'Assistant étranger- Paris, 260-1, 1967.

5- BAER R L

Cross sensitization phenomena

Modern trends in dermatology, 2° series. Mac Kenna ed London, Buterworth. 232-258, 1954

6- BENZARD Y

Rôle métabolique de l'acide folique et de la vitamine B₁₂.

Le Sang, Dreyfus B ed, Paris-Flammarion, 31-36, 1971

7- BERNARD J, DAUSSET J, DREYFUS B, GAULTIER M, NAJEAN Y.

Anémies, leucopénies, thrombopénies provoquées par les médicaments.

Cah. Coll. Med. - 6, 12, 1965

8- BERNARD J, LEVY J.P, CHAUVEL J.P, RAIN J.D, VARET B.

Abrégé d'hématologie. 2°ed- Paris - Masson - 116, 1973

8 bis - BERTINO J.R, DONOHUE D.M, SIMMONS B, GABRIO B.W, SILBER
et HUENNEKENS F.M.

The réduction of dihydrololate activity in leucocytes
and érythrocytes of patients treated with Amethopterin.
J.Clin.Invest. 42,466-475, 1963.

9- BEST W.R.

Drugs associated blood dyscrasias.
J.A.M.A. 185, 286-290, 1963.

10- BOCK H.E.

Allergie und agranulocytose
Neben wirkungen von arzneimitteln auf blut und knochenmark
Jurgens R, Waldenström J. ed, Stuttgart, Schattauer Verlag
89-114, 1957.

11- BOCK K.D.

TMP/SMX in bactériel infections.
Berstein L.S, Salter A.J, ed
Edinburgh, Churchill Livingstone. 239-244, 1973.

12- Bottiger L.E, WESTERHELM B

Drugs induced dyscrasias in Sweden.
Brit. Med. J. 3, 339-343, 1973.

13- BROWN G.M.

The biosynthèse of folic acid.
J. Biol. Chem. 237,536-540, 1962.

14- BROWN G.M; WEISSMAN R.A, MOLNAR D.A.

The biosynthèse of folic acid.
J. Biol. Chem. 236, 2534-2543, 1961.

15- BROWN P.K, ORPHULS W.

A fatal case of acute primary infectious pharyngitis
with extreme leukopénia.
Am. Med. 3, 649, 1902.

- 16- BURCHALL J.J.
Comparative studies of dihydrololate réductases.
Postgrad. Med. J. 45s, 29-32, 1969.
- 17- BURCHALL J.J.
Mechanism of action of TMP-SMX.
J. Infect Dis. 128s, 437-441, 1973.
- 18- BURCHALL J.J, HITCHINGS G.H.
Inhibitor binding analysis of dihydrofolate réductases
from various species.
Molec. Pharm. 1, 126-136, 1967.
- 19- BUSHBY S.R.M, HITCHINGS G.H.
TMP, a sulfonamide potentiator.
BRIT. J. PHARM. CHEM. 33, 72, 1968.
- 20- CASEY T.P, MATTHEWS J.R.D, BUCHANAM J.G.
Adverse hématological effects and TMP-SMX administration.
New Zealand Med. J. 78, 433-435, 1973.
- 21- CHANARIN I, ENGLAND J.M.
Toxicity of TMP-SMX in patients with mégaloblastic hae-
mopoiesis.
Brit. Med. J. 1, 651-653, 1972.
- 22- COLLIER H.O.J.
Discussion of the antimétabolite and antimicrobial properties
of certains 2,4-diaminoptéridines.
The chemistry and biology of ptéridines.
Wolstenholme G.E.W. and Cameron M.P. London; Churchill 1954.
- 23- DARREL J.H, GARROD L.P, WATERWORTH P.M.
TMP : laboratory and clinical studies.
J. Clin. Path. 21,203, 1968.
- 24- DAUSSET J.
Immunohématologie et maladies autoaggressives.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 1037, 1953.

- 25- DAUSSET J.
Immunohématologie biologique et clinique.
Paris - Flammarion. 1956.
- 26- DAUSSET J.
Autoantileukocyte ribosomal fraction in leukopénia.
Ann. N.Y. Acad. Sci 124, 550, 1965.
- 27- DAUSSET J, COLOMBANI J.
Detection of antileukocytes and antiplatelet antibodies
by the antiglobuline consumption test.
Immunological Methods. Ackroyd J.F. ed
Blackwell Scientific Publication. Oxford. 149, 1958.
- 28- DAWBORN J.K, CASTALDI P.A; KILGOUR A, PARKIN J.D, PATTISON G.
The prolonged use of TMP-sulphonamide in urinary infection.
Med. J. Aust. 1, 52-56, 1973.
- 29- DAWSON D.W, ROUTLEDGE R.C.
TMP and SMX.
Brit. Med. J. 3,364, 1971.
- 30- DESTAING F, VILLAND J, CARLI H, CARLI P.M, MARTIN F, KLEPPING
Agranulocytose transitoire au cours d'un traitement par
le TMP-SMX.
Ann. Med. Int. 123, 129-134, 1972.
- 31- DOMAGK
Dtsch Med. Woch. 61, 250, 1935.
- 32- DREW C. D. M, HUGHES D.T.D, FOWLE A.S.E, CASSEL M.A.
Proceeding of Vth international congress of chémothérapie.
1, 293, 1965.
- 33- DUHAMEL G, NAJMAN A, ANDRE R.
Intérêt de la biopsie médullaire dans le diagnostic des
lésions organiques non malignes de la moëlle osseuse.
Ann. Med. Int (Fr) 123, 777-782, 1972.

34- EHRLICH P.

Über einen fall von anamic, mit bemerkungen über regenerative veränderungen die knochenmarks.

Charité Ann. 13, 300, 1888.

35- ELWES M.W, ROATH S, ISRAELS M.C.G.

The response of lymphocytes to antigene challenge in vitro.

Lancet 1,806-807, 1963.

36- EVANS D.K, TELL R.

AGRANULOCYTOSIS AFTER TMP-SMX

Brit. Med. J. 1, 578, 1969.

37- EVANS R.S, FORD W.P.

Studies of the bone marrow in immunological granulocytopenia following administration of Salicylazosulfapyrimidine.

Arch. Inter Med. 101, 244, 1958.

38- FARLEY D.L.

Depressed bone marrow function from arsphenamine including type of so called agranulocytosis.

Am. J. Med. Sci. 179,214, 1930.

39- FILDES P.

A rational approach to research in chemotherapy.

Lancet 1, 955-967, 1940.

40- FRANCOIS P.

Sur les agranulocytoses médicamenteuses pures.

Sang. 26, 920-933, 1955.

42- FREZAL J, REY J, LAMY M.

Intérêt de l'étude de l'excrétion de l'acide formimino glutamique pour l'exploration des déficiences en acide folique.

Nouv. Rev. Fr. Hemato. 4, 310-311, 1964.

- 41- FRENKEL J.K, HITCHINGS G.H.

Relative reversal by vitamins of the effects of Sulfadiazine and pyriméthamine on toxoplasma, mouse and man.
Antibiot.and Chémother. 7, 630, 1957.

- 43- FRISCH J.M.

Clinical expérience with adverse réactions to TMP-SMX.
J. Infect. Dis; 128s, 607-611, 1973.

- 44- FRISCH J.M.

The pattern to adverse réactions to TMP-SMX.
Berstein L.S; SalterA.J. ed
Edinburgh, Churchill, Livingston. 227-234, 1973.

- 45- GAYLARDE P.M, SARKANY I.

Suppression of thymidine uptake of human lymphocytes
by co-trimoxazole.
Brit. Med. J. 3, 144-146, 1972.

- 46- GILL F. A.

The association of increased spontanéous lymphocytes
transformation in vitro with clinical manifestation of
drug hypersensitivity.
J. Immunol. 98, 778-785, 1967.

- 47- GIRDWOOD R.H.

Discussion after a paper on the antimétabolite and anti-
microbial properties of certains 2,4-diaminoptéridines.
The chémistry and biology of ptétidines
Wolstenholm G.E.W, Cameron M.P. London. Churchill. 288, 1954

- 48- GRUNEBERG R.N, THULE D.I.

Chémothérapie in drug induced leukopénia.
Brit. Med. J. 2,514, 1969.

- 49- Halpern B.N, KY T, AMACHE N.

Diagnosis of drug allergy with lymphocyte transformation test
J. Allergy 40, 160, 1967.

- 50- HALPERN B. KY T. AMACHE N. LAGRUE G. HAZARD J.
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse in vitro par
l'utilisation du test de transformation lymphoblastique.
Presse Medic. 75, 461-465, 1967.
- 51- HAMBLIN T.J.
Co-trimoxazole and the blood.
Lancet 1, 1153-1154, 1973.
- 52- HARTL P.W.
Zur technik des leukozyten-agglutinationstests
Acta Haematol. (Basel) 28, 273, 1962.
- 53- Hartl P.W.
Drug allergic agranulocytosis.
Semin. Hematol. 2, 313-337, 1965.
- 54- HARTL P.W.
Zur pathogenese und klinik der agranulozytose Schultz.
Immunohamatologie. Gross R. ed. Stuttgart, Schattauer
verlag. 151-170, 1970.
- 55- HARTL P.W.
Agranulozytose Schultz. Beispeil einer médikamentös-aller-
gischen. Erkrankung des blutes.
Med. Welt. (Stuttg) 22, 967, 1971.
- 56- HARTL P.W.
Drugs induced agranulocytosis.
Blood disorders due to drugs and others agents.
Girdwood R.H. ed , Excerpta Medica, Amsterdam. 147-186, 1973.
- 57- HAVAS L, FERNEX M, LENOXSMITH I.
Clinical éfficacity and tolérance of co-trimoxazole.
Clin. Trials J. 10, 81-86, 1973.
- 58- HERBERT V.
Folic acid.
Ann. Rev. Med. 16, 359-370, 1965.

- 59- HILL A.V.S, KERR D.N.S.
Toxicity of co-trimoxazole in nutritional haematinic deficiency.
Postgrad. Med. J. 49,596-598, 1973,
- 60- HITCHINGS G.H.
Species difference among dihydrofolate réductases as a basis for chémothérapie.
Postgrad. Med J. 45s, 7-10, 1969.
- 61- HITCHINGS G.H.
Méchanism of action of TMP-SMX.
J. Infect. Dis. 128s, 433-436, 1973.
- 62- HITCHINGS G.H, BURCHALL J.J.
Inhibition of folate biosynthèse and function as a basis for chémothérapie.
Adv. in Enzym. 27,417,1965.
- 63- HOLLAND P, MAUER A.M.
Drug induced in vitro stimulation of périphéral lymphocytes
Lancet ,2, 1368, 1964.
- 64- HUGULEY C.M.
Drug induced blood dyscrasias.
J. Amer. Med. Ass. 188, 817, 1964.
- 65- ISRAEL L.
Infections au cours des chimiothérapies anticancéreuses.
Utilisation de TMP-SMX.
Nouv. Presse Med. 1, 273-275, 1972.
- 66- JENKINS G.C, HUGHES D.T.D, HALL P.C.
A haematological study of patients receiving longterm treatment with TMP-Sulphonamide.
J. Clin Path. 23, 392-396, 1970.
- 67- JENKINS G.C, HUGHES D.T.D, PULLIN C.
Lack of haematological toxicity in patients receiving longterm TMP-SMX.
Proc. VIIth Int. Congr. Chémothér. Prague 1, 489-491, 1971

- 68- JOHNSON F.O, KORST D.R.
Pancytopenia associated with Sulfamethoxy-pyridazine
administration.
J; Amer. Med. Ass. 175, 967-970, 1961.
- 69- KAHN S.B, FEIN S.A, BRODSKY I.
Effects of TMP on folate metabolism in man.
Clin. Pharmac. Therap. 9, 550-560, 1968.
- 70- KANTERO I, MUSTELA O.O.
Drug induced agranulocytosis with special référence to
aminophénazone.
Acta Med. Scandin. 192, 327-330, 1972.
- 71- KARLIN R. LEVRAT R.
Effet de l'association TMP-SMX sur les taux sanguins des
folates
J; Inter. Vitam. Nutr. 42, 55-62, 1972.
- 72- KIRTLEY W.R.
Occurence of sensitivity and side action following Carbu-
tamide.
J. Diabetes Ass. 6, 72-73, 1957.
- 73- KNOWLES J.P, PANKERD T.A.J, SEGALL R.
Clinical toxicity of antibiotics and sulfonamides
Simplified method for detecting formiminoglutamic acid
in urine as a test of folic acid deficiency.
Lancet. 2 347, 1960.
- 74- Kracke R.R.
Reccurent agranulocytosis. Report of an unusual case.
Amer. J. Clin. Path. 1, 385-390; 1931.
- 75- KRACKE R.R, PARKER F.P.
The étiology of agranulocytopenia with particular référé-
rence to drugs containing the benzène rings.
J. Lab. and Clin. Med. 19, 799, 1934.

- 76- KRACKE R.R, PARKER F.P.
The relationship of drug therapy to agranulocytose.
J. Amer. Med. Ass. 105, 960-966, 1935.
- 77- KUTSCHER A.H, LANE S.L, SEGALL R.
Clinical toxicity of antibiotics and sulfonamides.
J. Allerg 25, 135, 1954.
- 78- KY N.T, HALPERN B, LAGRUE G, LANGLOIS C.
La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins appliquée à l'étude de l'allergie microbienne.
Presse Med. 74, 1119-1122, 1969;
- 79- Landsteiner K, Jacobs J.
Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds.
J. Exper. Med. 61, 643, 1935.
- 80- Larrain C, Kahler F.
Agranulocytosis. Estudio de 56 episodos.
Rev. Med Chile. 92, 661, 1964.
- 81- Lecomte J.
Mécanisme immunitaire des effets indésirables des médicaments.
Effets indésirables des Médicaments. Heusghen C. et Lechat P.
Paris. Masson. 145-176, 1973.
- 82- MAC CARTHY O.R.
Neutropénia after TMP-SMX for bronchitis.
Brit. Med. J. 3, 113, 1969.
- 83- MAC PHERBON V.J, RAIK E.
Thrombocytopenia following administration of Septrim.
Med. J. Austr. 57, 16, 1970.
- 84- MADISON F.W, SQUIER T.L.
The etiology of primary granulocytopenia.
J. Amer. Med. Ass. 102, 755; 1934.

84b- MALINVAUD G.

Etude de la sensibilisation médicamenteuse au cours des agranulocytoses.

Nouv. Rev. Fr. Hématol. 8, 870-875, 1968.

84c- MALLET R.

La responsabilité universelle des scientifiques.

Le Monde. 18-09-1974.

85- MARGELLI-BARGE A.

Accidents sanguins médicamenteux.

Concours Med. 94, 7663-7676, 1972.

86- MAURER L.H, ANDREWS P.

Lymphocyte transformation observed in Sulfamilone agranulocytosis.

Plastic and Recons. Surgery. 46, 458-462, 1970.

87- MAYER R.

Group sensitization to compounds of quinone structure and its chemical basis.

Progress in Allergy 4, 79, 1954.

89- Miescher P.

Immunhematologie des thrombocyten und leucocyten.

Ergeln inn Med. Kinderheilk. 7, 170, 1956.

88- MIESCHER P.

Immunpancytopénie

Verh. Dtsch Gess. inn Med. 60, 262, 1954.

90- Miescher P.

Physiologie und physiopathogene der weissen blutzellen.

Braunsteiner H. ed. Stuttgart. Thieme G. 227-239, 1959.

91- MOESCHLIN S.

Die sulfapyridine-agranulozytose als immunoleukopénia.

Verh. Dtsch. Kongr Med. 60, 253-259, 1954.

- 92- MOESCHLIN S.
Immunological granulocytopenia and agranulocytosis.
Sang. 26, 32-51, 1955.
- 93- MOESCHLIN S.
Leukocytes antibodies.
Acta Haemat. 20, 167-178, 1958
- 94- MOESCHLIN S.
Agranulocytosis due to sensitivity to drugs.
Sensitivity réactions to drugs. Rosenheim M.L, Moulton R. ed
Oxford, Blackwell Scientific Publication. 77-88, 1948
- 95- MOESCHLIN S, MEYER H, ISRAEL L.G.
Expérimental agranulocytosis production through leukocyte
agglutination by antileukocyte sérum.
Acta Haemat. 11, 73-94, 1954.
- 96- MOESCHLIN S, SCHMID E.
Investigation of leukocyte agglutination by antileukocyte
sérum
Acta Haemat. 11, 73-94, 1954.
- 97- MOESCHLIN S. WAGNER K.
Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyte agglutinating
Acta Haemat 8, 29-41, 1952.
- 98- MOHAN P.
Thrombocytopenia and agranulocytosis following Septrim.
Practitioner. 202, 553-554, 1969.
- 99- MOULINIER J.
Le test de consommation de l'antiglobuline appliqué à la
recherche des anticorps antithrombocytes.
Sang. 26, 811-821, 1956;
- 100- NAVARRO J.
Etude de la tolérance biologique de l'association TMP-SMX
EN Pédiatrie.
Thérapeutique. 48, 697-700, 1972.

- 101- PALVA I.P, KOIVISTO O.
Agranulocytosis associated with TMP-SMX.
Brit. Med. J. 4, 301, 1971.
- 102- PALVA I.P, MUSTALA O.O.
Drugs induced agranulocytosis with special référence to
aminophénazone.
Acta Med. Scand. 187, 109-115, 1970.
- 103- PAULLEY J.W.
Drug neutropénia.
Brit.Med. J. 2, 364, 1970.
- 103b- PISCIOTTA A.V.
Immune and toxic méchanisms in drug induced agranulocytosis.
Semin. Hématol. 10, 279-310, 1973.
- 104- PRETTY H.R.
Agranulocytosis. Areport of 30 cases.
Canad. Med Ass. J. 93, 1059- 1064, 1965.
- 106- ROTH B, FALCO E.A, HITCHINGS G.H, BUSHBY S.R.M.
5 benzyl 2-4 diaminopyrimidine as antibactériel agent.
J. Med. Pharm. Chem. 5, 1103-1123, 1962.
- 105- RITZ N.D, FISHER M.J.
Agranulocytosis due to administration of Salicylazosulfa-
pyridine.
J; Amer. Med. Ass. 172, 237, 1960.
- 107- ROULLEAU D.E.
A propos de 19 cas d'agranulocytoses aiguës d'origine
médicamenteuse
Thèse Med. Paris Lariboisière-S^t Louis. N° 176, 1971.
- 108- RUVIDIC R.
Study of granulocytopoiesis in drug induced agranulocy-
tosis using 3HT dr autoradiography.
Scandin. J. Haemat. 13, 135-139, 1974.

- 109- SALTER A.J.
The toxicity profile of TMP-SMX after 4 years of widespread use.
Med. J. Austr. 1s, 70-74, 1973.
- 110- SANTESSON C.C.
Chronic exposure to benzene.
Arch. F. Hyg. 31, 336, 1897.
- 111- SARKANY I.
Lymphocyte transformation in drug hypersensitivity.
Lancet. 1, 743-744, 1967.
- 112- SAURAT J.H, CARTRONJ, HERMAN D.
Utilisation du test de transformation lymphoblastique en pratique allergologique.
Rev. Franc. Allerg. 11, 357, 1971.
- 113- SCHELLEY W.B.
Indirect basophil dégranulation test for allergy to pénicillin and other drugs.
J. Amer. Med. Ass. 184, 171-178, 1963.
- 114- SCHNEIDER M, SCHWARZENBERG L, SCLUMBERGER J.R, AMIEL J.L, MATHE G.
Essai de traitement de diverses infections à Protéus par le TMP.
Presse Med. 73, 893-894, 1965.
- 115- SCHULTZ W.
Uber eigenartige halserkrankungen.
Dtsch. Med. Wchnschr. 48, 1495, 1922,
- 116-SCRAGG J.W, RUBIDGE C.J.
TMP-SMX in typhoid fever in children.
Brit. Med. J. 3, 779-780, 1971.

- 117- SEYDELL J.K, WEMPE E, MILLER G.H, MILLER L.
Kinetics and mechanism of action of TMP and sulfonamides
alone or in combination upon E. Coli.
Chemotherapy. 17, 217-258, 1972.
- 118- SHULMAN N.R.
Mechanism of blood cell damage by absorption of antigen -
antibody complexes.
Proc. 3rd Inter. Symposium on Immunopathology Basel/Stuttgart
Grabar P. Miesher P. ed. Schwabe 338-352, 1963.
- 119- Spector I, Green R, Bowes D, Cohen H, Miller S, Metz J.
TMP-SMX therapy and folate nutrition.
South African Med. J. 47, 1230-1232, 1973.
- 120- SQUIER T.L, MADISON F.W.
Drug sensitivity as a cause of acute primary agranulocytosis.
Wis. Med J. 34, 175, 1935.
- 121- STEFFEN C.
Mechanism der zytotoxischen antikorperwirkung.
Allgemeiner und experimentelle immunpathologie.
Stuttgart. Thieme 268-274, 1968.
- 122- STEIN J.H, HAMILTON H.E, SHUTS R.F.
Agranulocytosis caused by Chlorpropamide.
Arch. Intern Med. 113, 186-190, 1964.
- 123- TILL J.E. MAC CULLOCH E.A.
A direct measurement of the radiosensitivity of normal
mouse marrows cells.
Radiation Rev. 14, 213-222, 1961.
- 124- TRAISSAC F.J, MOULINIER J, DANGOUMAU J, BERAUD C.
Agranulocytose et aplasie médullaire au cours de la thé-
rapeutique par les sulfamides hypoglycémiantes.
Presse Med. 73, 331-333, 1965.

- 125- TREFOUEL J, TREFOUEL J; NITTI F, BOVET D,
Activité du p- amino phénylsulfamide sur les infections
streptococciques expérimentales de la souris et du lapin.
C. R. Séance Soc. Biol. 120, 756-758, 1935.
- 126-TULLIS J.L.
Leukocyte and thrombocyte antibodies.
J. Amer. Med. Ass. 180, 958-964, 1962.
- 127- TURCK W.
Septische erkankungen bei verhummerung des granulocyten
system.
Wien. Klin. Wchnschr. 20, 157, 1907.
- 128- UDALL V.
Toxicology of sulphonamide-TMP combination.
Postgrad. Med. J. 45s, 42-45, 1969.
- 129- VEEN M.R.
Bijwerkingen van TMP-SMX.
Ned. Tijdschr. Geneesk. 117, 1511-1513, 1973.
- 130- VIALA J.J, DECHAVANNE M, DIDAY M.
Evolution des neutropénies aiguës médicamenteuses et
cinétique granulocytaire.
Lyon Medical. 228, 665-667, 1972.
- 131- VISHER T.L.
Lymphocyte culture in drug hypersensitivity.
Lancet. 2,467-469, 1966.
- 132- WALZER R.A, EINBINDER J.
Immunoleukopénia as an aspect of hypersensitivity to
Propylthiouracyl.
J. Amer. Med. Ass. 184, 743-746, 1963.
- 133- WHITMAN S.
Effects in man of prolonged administration of TMP and
sulfisoxazole.
Postgrad. Med. J. 45s, 46-51, 1969.

134- WILLIAMSON G.D, CROWE G.R.

TMP-SMX mixture and agranulocytosis.

Med. J. Austr. 2, 1506-1507, 1972.

135- WOODS D.D.

Relation of p-aminobenzoic acid to mechanism of action
of sulphonamide.

Brit.J.Exp. Path 21, 74-90, 1940

136- WOODS D.D.

The biochemical mode of action of the sulphonamides drugs.

J. Gen Microbiol. 29, 687-702, 1962.

137- ZITTOUN J, ZITTOUN R.

Folate métabolism.

Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 27, 139-146, 1972.

